

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

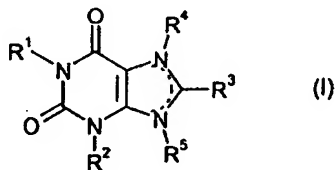


INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 473/06, A61K 31/52	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/54331 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 28. Oktober 1999 (28.10.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/02458 (22) Internationales Anmeldedatum: 13. April 1999 (13.04.99) (30) Prioritätsdaten: 198 16 857.8 16. April 1998 (16.04.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; D-55216 Ingelheim (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BLECH, Stefan [DE/DE]; Magdeburger Strasse 38, D-55218 Ingelheim (DE). CARTER, Adrian [DE/DE]; Pfarrer-Heberer-Strasse 34a, D-55411 Bingen (DE). GAIDA, Wolfram [DE/DE]; Selztalstrasse 77b, D-55218 Ingelheim (DE). GATH, Ursula [DE/DE]; Cappenberger Strasse 50, D-44534 Lünen (DE). HOFFMANN, Matthias [DE/DE]; Stiegelgasse 19, D-55218 Ingelheim (DE). KUEFNER-MUEHL, Ulrike [DE/DE]; Brüder-Grimm-Strasse 37d, D-55218 Ingelheim (DE). LEHR, Erich [DE/DE]; In der Toffel 5, D-55425 Waldalgesheim (DE). MIERAU, Joachim [DE/DE]; An den Weiden 3, D-55127 Mainz 33 (DE). POHL, Gerald [DE/DE]; Im Weiher 8, D-55435 Gau-Algesheim (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, MX, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.</i>	

(54) Title: NOVEL ASYMMETRICALLY SUBSTITUTED XANTHINE DERIVATIVES, METHOD FOR PRODUCING THEM AND THEIR USE AS MEDICAMENTS WITH AN ADENOSINE-ANTAGONISTIC EFFECT

(54) Bezeichnung: NEUE UNSYMMETRISCH SUBSTITUIERTE XANTHIN-DERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL MIT ADENOSINANTAGONISTISCHER WIRKUNG



(57) Abstract

The invention relates to novel asymmetrically substituted xanthine derivatives of general formula (I), to methods for producing them and to their use as medicaments with an adenosine-antagonistic effect. The broken line between the nitrogen atoms of the general formula (I) indicates the existence of a double bond in one of two possible positions so that the radicals R⁴ and R⁵ cannot be present at the same time. R¹ cannot have the meaning of R² at the same time. The radicals R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ are defined as follows: R¹ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ alkenyl or C₃-C₆ alkynyl; R² is a C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ alkenyl or C₃-C₆ alkynyl radical which is substituted by -OR⁶, -SO₂R⁶, -OCOR⁹, -COOR⁹, -NR⁷R⁸, -OCH₂CH₂-NR⁷R⁸, -CONR⁷R⁸, -OCH₂-CONR⁷R⁸ or OCH₂CH₂-CONR⁷R⁸; R³ is a C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ alkenyl or C₃-C₆ alkynyl radical which is substituted by a C-bonded 5 or 6-membered heterocyclic ring which may contain 1, 2, 3 or 4 heteroatoms selected from the following group: oxygen, nitrogen or sulphur; and may optionally be substituted by C₁-C₄ alkyl or benzyl; R⁴ is C₁-C₆ alkyl which can be substituted by OH or optionally, norbornanyl, norbornenyl, adamantyl or noradamantyl substituted by methyl or OH and R⁵ is hydrogen, benzyl or benzyl substituted once, twice or three times by methoxy. R⁶ can mean hydrogen, C₃-C₆ cycloalkyl or C₁-C₄ alkyl which may be substituted by -OR⁹ or -OCOR⁹, R⁷ can mean hydrogen, -SO₂R⁶, C₁-C₄ alkyl, -COR⁹ or -COOR⁹; R⁸ can mean hydrogen, -SO₂R⁶, C₁-C₄ alkyl, -COR⁹ or -COOR⁹ or R⁷ and R⁸ can form a 5 or 6-membered ring together with the nitrogen, whereby said ring may contain oxygen or nitrogen as a further heteroatom and may optionally be substituted by C₁-C₄ alkyl or benzyl; and R⁹ can mean hydrogen or C₁-C₄ alkyl, optionally in the form of their racemates, their enantiomers, their diastereomers and their mixtures, and optionally in the form of their pharmacologically safe acid addition salts.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue unsymmetrisch substituierte Xanthin-Derivate der allgemeinen Formel (I), Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel mit adenosinantagonistischer Wirkung, wobei die gestrichelte Linie zwischen den Stickstoffatomen der allgemeinen Formel (I) die Existenz einer Doppelbindung in einer von zwei möglichen Positionen beschreibt, so daß die Reste R⁴ und R⁵ nicht gleichzeitig vorhanden sein können und worin R¹ nicht gleichzeitig die Bedeutung von R² aufweisen kann und die Reste R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ wie folgt definiert sind: R¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl oder C₃-C₆-Alkynyl; R² ein C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl- oder C₃-C₆-Alkynyl-Rest, der durch -OR⁶, -SO₂R⁶, -OCOR⁹, -COOR⁹, -NR⁷R⁸, -OCH₂CH₂-NR⁷R⁸, -CONR⁷R⁸, -OCH₂-CONR⁷R⁸ oder -OCH₂CH₂-CONR⁷R⁸ substituiert ist; R³ ein C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₆-Alkenyl- oder C₃-C₆-Alkynyl-Rest, der durch einen C-verknüpften 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring substituiert ist, der 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten und gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann; R⁴ oder R⁵ Wasserstoff, Benzyl oder ein-, zwei- oder dreifach durch Methoxy substituiertes Benzyl; R⁶ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl oder C₁-C₄-Alkyl, das durch -OR⁹ oder -OCOR⁹ substituiert sein kann; R⁷ Wasserstoff, -SO₂R⁶, C₁-C₄-Alkyl, -COR⁹ oder -COOR⁹; R⁸ Wasserstoff, -SO₂R⁶, C₁-C₄-Alkyl, -COR⁹ oder -COOR⁹ oder R⁷ und R⁸ bilden gemeinsam mit dem Stickstoff einen 5- oder 6-gliedrigen Ring, der als weiteres Heteroatom Sauerstoff oder Stickstoff enthalten und gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann; R⁹ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

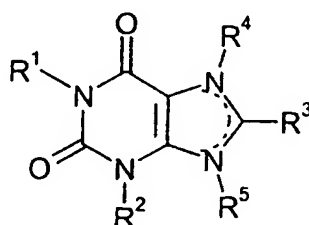
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

NEUE UNSYMMETRISCH SUBSTITUIERTE XANTHIN-DERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG
UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL MIT ADENOSINANTAGONISTISCHER WIRKUNG

Die Erfindung betrifft neue unsymmetrisch substituierte Xanthin-Derivate, Verfahren
zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als
Arzneimittel mit adenosinantagonistischer Wirkung.

Die neuen Xanthin-Derivate besitzen die Struktur der allgemeinen Formel (I)



(I)

wobei die gestrichelte Linie zwischen den Stickstoffatomen der allgemeinen Formel
(I) die Existenz einer Doppelbindung in einer von zwei möglichen Positionen
beschreibt, sodaß die Reste R⁴ und R⁵ nicht gleichzeitig vorhanden sein können und

worin R¹ nicht gleichzeitig die Bedeutung von R² aufweisen kann und die
Reste R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ wie folgt definiert sind:

R¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl oder C₃-C₆-Alkynyl;

R² ein C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₆-Alkenyl- oder C₃-C₆-Alkynyl-Rest, der durch
-OR⁶, -SO₂R⁶, -OCOR⁹, -COOR⁹, -NR⁷R⁸, -OCH₂CH₂-NR⁷R⁸,
-CONR⁷R⁸, -OCH₂-CONR⁷R⁸ oder -OCH₂CH₂-CONR⁷R⁸ substituiert
ist;

R² ein C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₆-Alkenyl- oder C₃-C₆-Alkynyl-Rest, der durch
einen C-verknüpften 5 oder 6 gliedrigen heterocyclischen Ring
substituiert ist, der 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome ausgewählt aus der
Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten und
gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann;

R³ C₁-C₆-Alkyl, das durch OH substituiert sein kann, oder gegebenenfalls
durch Methyl oder OH substituiertes Norbornanyl, Norbornenyl,
Adamantyl oder Noradamantyl;

2

R⁴ oder R⁵ Wasserstoff, Benzyl oder ein-, zwei- oder dreifach durch Methoxy substituiertes Benzyl;

5 R⁶ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl oder C₁-C₄-Alkyl, das durch -OR⁹ oder -OCOR⁹ substituiert sein kann;

R⁷ Wasserstoff, -SO₂R⁶, C₁-C₄-Alkyl, -COR⁹ oder -COOR⁹;

10 R⁸ Wasserstoff, -SO₂R⁶, C₁-C₄-Alkyl, -COR⁹ oder -COOR⁹
oder
R⁷ und R⁸ bilden gemeinsam mit dem Stickstoff einen 5 oder 6
gliedrigen Ring, der als weiteres Heteroatom Sauerstoff oder Stickstoff
enthalten und gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl oder Benzyl substituiert
15 sein kann;

R⁹ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl
bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer
Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie
20 gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen
Säureadditionssalze.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

25 R¹ C₁-C₆-Alkyl, Allyl oder Propargyl;

R² ein C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₆-Alkenyl- oder C₃-C₆-Alkynyl-Rest, der durch
-OR⁶, -SO₂R⁶, -OCOR⁹, -COOR⁹, -NR⁷R⁸, -OCH₂CH₂-NR⁷R⁸,
-CONR⁷R⁸, -OCH₂-CONR⁷R⁸ oder -OCH₂CH₂-CONR⁷R⁸ substituiert
30 ist;

R² ein C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₆-Alkenyl- oder C₃-C₆-Alkynyl-Rest, der durch
einen C-verknüpften 5 oder 6 gliedrigen heterocyclischen Ring
substituiert ist, der 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome ausgewählt aus der
35 Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls
durch C₁-C₄-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann;

- R³ C₁-C₆-Alkyl, das durch OH substituiert sein kann, oder gegebenenfalls durch Methyl oder OH substituiertes Norbornanyl, Norbornenyl, Adamantyl oder Noradamantyl;
- 5 R⁴ oder R⁵ Wasserstoff, Benzyl oder ein-, zwei- oder dreifach durch Methoxy substituiertes Benzyl;
- R⁶ C₁-C₄-Alkyl, das durch -OR⁹ oder -OCOR⁹ substituiert sein kann;
- 10 R⁷ Wasserstoff, -SO₂R⁶, C₁-C₄-Alkyl, -COR⁹ oder -COOR⁹;
- R⁸ Wasserstoff, -SO₂R⁶, C₁-C₄-Alkyl, -COR⁹ oder -COOR⁹
- oder
- 15 R⁷ und R⁸ bilden gemeinsam mit dem Stickstoff einen 5 oder 6 gliedrigen Ring, der als weiteres Heteroatom Sauerstoff oder Stickstoff enthalten und gegebenenfalls durch C₁-C₃-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann;
- 20 R⁹ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl
bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.
- 25 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin
- R¹ C₁-C₄-Alkyl;
- 30 R² C₁-C₄-Alkyl, das durch -OR⁶, -SO₂R⁶, -OCOR⁹, -COOR⁹, -NR⁷R⁸, -OCH₂CH₂-NR⁷R⁸, -CONR⁷R⁸, -OCH₂-CONR⁷R⁸ oder -OCH₂CH₂-CONR⁷R⁸ substituiert ist;
- R² C₁-C₄-Alkyl, das durch einen C-verknüpften 5 oder 6 gliedrigen
- 35 heterocyclischen Ring substituiert ist, der 1, 2 oder 3 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann;

- R^3 C₁-C₄-Alkyl, das durch OH substituiert sein kann oder gegebenenfalls durch Methyl oder OH substituiertes Norbornanyl, Norbornenyl, Adamantyl oder Noradamantyl;
- 5 R^4 oder R^5 Wasserstoff, Benzyl oder ein-, zwei- oder dreifach durch Methoxy substituiertes Benzyl;
- R^6 C₁-C₄-Alkyl, das durch -OR⁹ oder -OCOR⁹ substituiert sein kann;
- 10 R^7 Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, -COR⁹ oder -COOR⁹;
- R^8 Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, -COR⁹ oder -COOR⁹
- oder
- 15 R^7 und R^8 bilden gemeinsam mit dem Stickstoff einen 5 oder 6 gliedrigen Ring, der als weiteres Heteroatom Sauerstoff oder Stickstoff enthalten und gegebenenfalls durch C₁-C₃-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann;
- 20 R^9 Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl
bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.
- 25 Bevorzugt sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin
- R^1 C₁-C₄-Alkyl;
- 30 R^2 C₁-C₄-Alkyl, das durch -OR⁶, -SO₂R⁶, -OCOR⁹, -COOR⁹, -NR⁷R⁸, -OCH₂CH₂-NR⁷R⁸, -CONR⁷R⁸, -OCH₂-CONR⁷R⁸ oder -OCH₂CH₂-CONR⁷R⁸ substituiert ist;
- R^2 C₁-C₄-Alkyl, das durch einen C-verknüpften 5 oder 6 gliedrigen
- 35 heterocyclischen Ring substituiert ist, der ein oder zwei Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch C₁-C₃-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann;

5

R³ ein iso-Butyl- oder tert.-Butyl-Rest, Norbornanyl, Norbornenyl, Adamantyl oder Noradamantyl;

R⁴ oder R⁵ Wasserstoff;

5

R⁶ C₁-C₄-Alkyl, das durch -OR⁹ oder -OCOR⁹ substituiert sein kann;

R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, -COR⁹ oder -COOR⁹;

10 R⁸ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, -COR⁹ oder -COOR⁹

oder

15 R⁷ und R⁸ bilden gemeinsam mit dem Stickstoff einen 5 oder 6 gliedrigen Ring, der als weiteres Heteroatom Sauerstoff oder Stickstoff enthalten und gegebenenfalls durch C₁-C₃-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann;

R⁹ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl

20 bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Von Bedeutung sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

25

R¹ Methyl, Ethyl oder Propyl, bevorzugt Propyl;

R² ein Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butyl-Rest, der durch -SO₂R⁶, -NR⁷R⁸ oder -CONR⁷R⁸ substituiert ist;

30

R² ein Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butyl-Rest, der durch einen C-verknüpften 5 oder 6 gliedrigen heterocyclischen Ring substituiert ist, der ein oder zwei Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält;

35

R³ tert.-Butyl, Norbornanyl, Norbornenyl oder Noradamantyl;

R⁴ oder R⁵ Wasserstoff;

6

R⁶ gegebenenfalls durch -OR⁹ oder -OCOR⁹ substituiertes Methyl, Ethyl oder Propyl;

R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, -COR⁹;

5

R⁸ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, -COR⁹

oder

10

R⁷ und R⁸ bilden gemeinsam mit dem Stickstoff einen 5 oder 6 gliedrigen Ring, der als weiteres Heteroatom Sauerstoff oder Stickstoff enthalten und gegebenenfalls durch Methyl oder Benzyl substituiert sein kann;

15

R⁹ Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Propyl bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

20 Von Bedeutung sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

R¹ Propyl;

25

R² ein Methyl-, Ethyl- oder Propyl-Rest, der durch -SO₂-CH₂-CH₂-OR⁹, -SO₂-CH₂-CH₂-OCOR⁹, -SO₂-CH₂-CH₂-CH₂-OR⁹, -SO₂-CH₂-CH₂-CH₂-OCOR⁹, -NR⁷R⁸, -CONR⁷R⁸, Pyridyl oder Pyrimidyl substituiert ist;

30

R³ tert.-Butyl, Norbornanyl, Norbornenyl oder Noradamantyl;

R⁴ oder R⁵ Wasserstoff;

R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, -COR⁹;

35

R⁸ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, -COR⁹

oder

R^7 und R^8 bilden gemeinsam mit dem Stickstoff einen Piperidinyl-, Morpholinyl-, Pyrrolyl-, Pyrrolidinyl- oder Piperazinyl-Ring, der gegebenenfalls durch Methyl oder Benzyl substituiert sein kann;

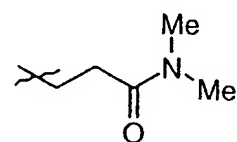
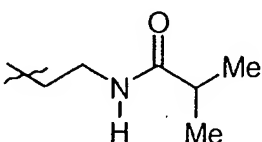
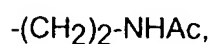
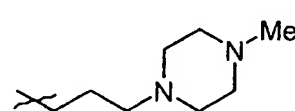
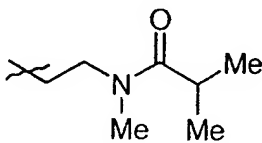
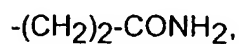
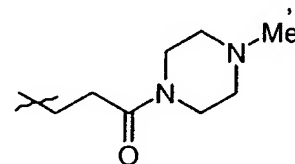
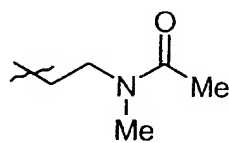
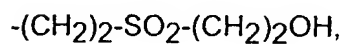
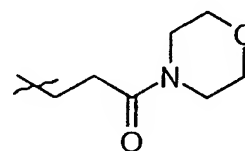
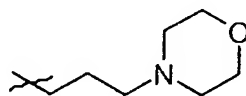
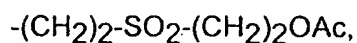
- 5 R^9 Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Propyl;
bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

10

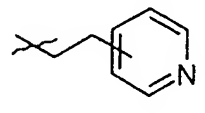
Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

- 15 R^1 Propyl;

- R^2 ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe



oder



- R^3 tert.-Butyl, Norbornanyl, Norbornenyl oder Noradamantyl;

20

- R^4 oder R^5 Wasserstoff,

8

bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

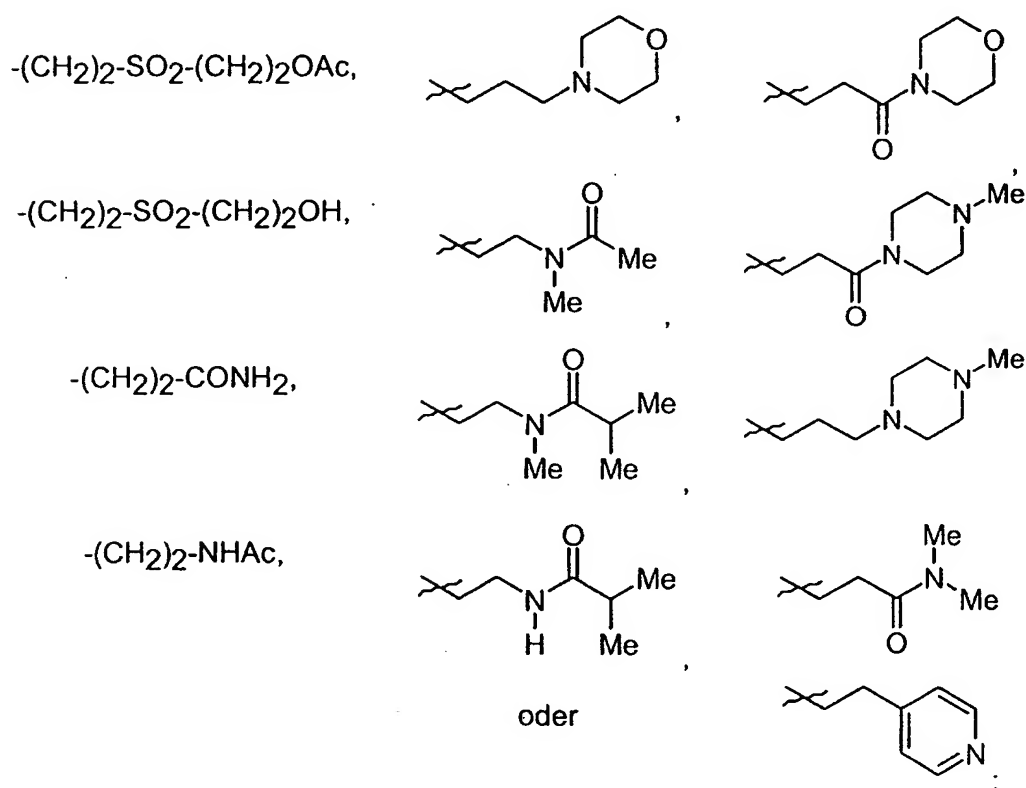
5

Von besonderer Bedeutung sind die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

R¹ Propyl;

10

R² ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe



R³ tert.-Butyl, Norbornanyl oder Noradamantyl;

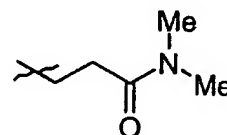
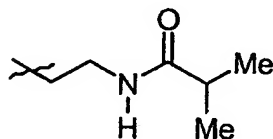
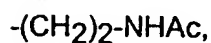
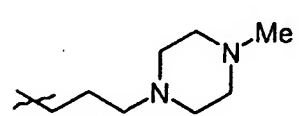
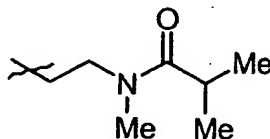
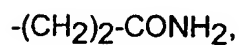
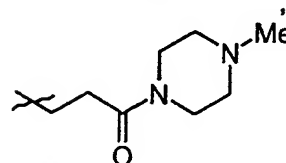
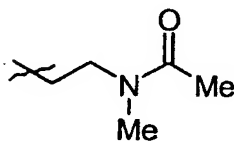
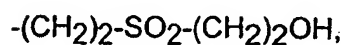
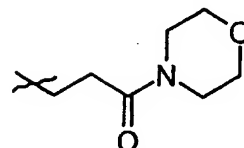
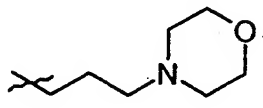
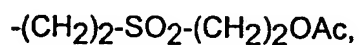
15 R⁴ oder R⁵ Wasserstoff,

bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

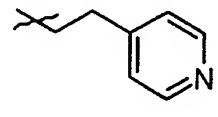
20

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind Xanthine der allgemeinen Formel (I),
worin

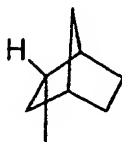
- R¹ Propyl;
 5 R² ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe



oder

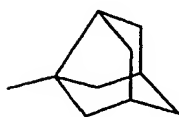


- R³ tert.-Butyl, ein Rest der Formel



(≡1(R)-2-endo-Norbornan-2-yl)

oder ein Rest der Formel



(≡1-Noradamantyl);

15

R⁴ oder R⁵ Wasserstoff,

bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

5

Von besonderem Interesse sind ferner die folgenden Xanthinderivate:

- 3-(2-(2-Acetyloxyethyl)sulfonylethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin;
- 3-(2-(2-Hydroxyethyl)sulfonylethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin;
- 3-(2-Carbamoylethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin;
- 10 - 3-(2-Acetamidoethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin;
- 3-(3-(N-Morpholino)propyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin;
- 3-(3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin;
- 3-(2-(2-Acetyloxyethyl)sulfonylethyl)-8-(tert.-butyl)-1-n-propyl-xanthin;
- 8-(tert.-Butyl)-3-(2-(2-hydroxyethyl)sulfonylethyl)-1-n-propyl-xanthin;
- 15 - 8-(tert.-Butyl)-3-(2-carbamoylethyl)-1-n-propyl-xanthin;
- 3-(2-Acetamidoethyl)-8-(tert.-butyl)-1-n-propyl-xanthin;
- 8-(tert.-Butyl)-3-(3-(N-morpholino)propyl)-1-n-propyl-xanthin;
- 8-(tert.-Butyl)-3-(2-(N-methyl-acetamido)ethyl)-1-n-propyl-xanthin;
- 8-(tert.-Butyl)-3-(2-(N-isopropionyl-N-methyl-amino)ethyl)-1-n-propyl-xanthin;
- 20 - 8-(tert.-Butyl)-3-(2-(N-isopropionyl-amino)ethyl)-1-n-propyl-xanthin;
- 8-(tert.-Butyl)-3-(2-(N-morpholinocarbonyl)ethyl)-1-n-propyl-xanthin;
- 8-(tert.-Butyl)-3-(2-(4-methylpiperazin-1-yl-carbonyl)ethyl)-1-n-propyl-xanthin;
- 8-(tert.-Butyl)-3-(2-(N,N-dimethylaminocarbonyl)ethyl)-1-n-propyl-xanthin;
- 8-(tert.-Butyl)-1-n-propyl-3-(2-(4-pyridyl)ethyl)-xanthin;
- 25 - 8-(tert.-Butyl)-3-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl)-1-n-propyl-xanthin;
- 3-(2-(2-Acetyloxyethyl)sulfonylethyl)-8-(1(R)-2-endo-norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin;
- 3-(2-(2-Hydroxyethyl)sulfonylethyl)-8-(1(R)-2-endo-norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin;
- 30 - 3-(2-Carbamoylethyl)-8-(1(R)-2-endo-norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin;
- 3-(3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propyl)-8-(1(R)-2-endo-norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin;

Als Alkylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden

- 35 verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bevorzugt 1-4 Kohlenstoffatomen, betrachtet, beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec. Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl oder Neopentyl.

Substituierte Alkylgruppen können, sofern nicht anders beschrieben (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind), beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkyloxy,

Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyano, Nitro, =O, -CHO, -COOH,

5 -COO-C₁-C₆-Alkyl, -S-C₁-C₆-Alkyl.

Als Alkenylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkenylgruppen mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, bevorzugt mit 3 Kohlenstoffatomen genannt, soweit sie mindestens eine

10 Doppelbindung aufweisen, beispielsweise auch oben genannte Alkylgruppen bezeichnet, soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen, wie zum Beispiel Propenyl, iso-Propenyl, Butenyl, Pentenyl, Hexenyl.

Substituierte Alkenylgruppen können, sofern nicht anders beschrieben (auch soweit

15 sie Bestandteil anderer Reste sind), beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkyloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyano, Nitro, =O, -CHO, -COOH, -COO-C₁-C₆-Alkyl, -S-C₁-C₆-Alkyl.

20 Als Alkynylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden Alkynylgruppen mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bezeichnet, soweit sie mindestens eine Dreifachbindung aufweisen, beispielsweise Propargyl, Butinyl, Pentinyl, Hexinyl.

Substituierte Alkynylgruppen können, sofern nicht anders beschrieben (auch soweit

25 sie Bestandteil anderer Reste sind), beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkyloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyano, Nitro, =O, -CHO, -COOH, -COO-C₁-C₆-Alkyl, -S-C₁-C₆-Alkyl.

30 Als Beispiele für N-verknüpfte cyclische Reste der allgemeinen Formel NR⁷R⁸ werden genannt: Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, 2-Methylpyrrolidin, 3-Methylpyrrolidin, Piperidin, Piperazin, N-Methylpiperazin, N-Ethylpiperazin, N-(n-Propyl)-piperazin, N-Benzylpiperazin, Morpholin, Thiomorpholin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, bevorzugt Morpholin, Piperazin, und Piperidin, wobei

35 die genannten Heterocyklen auch durch Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl, oder wie in den Definitionen angegeben substituiert sein können.

Als C-verknüpfte 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Ringe, die als Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten können, werden beispielsweise Furan, Tetrahydrofuran, 2-Methyltetrahydrofuran, 2-Hydroxymethylfuran, Tetrahydrofuranon, γ -Butyrolacton, α -Pyran, γ -Pyran, Dioxolan, Tetrahydropyran, Dioxan, Thiophen, 5 Dihydrothiophen, Thiolan, Dithiolan, Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Triazol, Tetrazol, Pyridin, Piperidin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Triazin, Tetrazin, Morpholin, Thiomorpholin, Oxazol, Isoxazol, Oxazin, Thiazol, Isothiazol, Thiadiazol, Oxadiazol, Pyrazolidin genannt, wobei der Heterocyclus wie in den Definitionen angegeben substituiert sein kann.

10

"=O" bedeutet ein über eine Doppelbindung verknüpftes Sauerstoffatom.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß unsymmetrisch substituierte Xanthine der allgemeinen Formel (I) bei hoher Affinität zu Adenosin-Rezeptoren eine 15 ausgesprochen große Selektivität aufweisen.

Adenosin-Antagonisten können in den Fällen eine therapeutisch nutzbare Wirkung entfalten, in denen Krankheiten oder pathologische Situationen mit einer Aktivierung von Adenosin-Rezeptoren verbunden sind.

20

Adenosin ist ein endogener Neuromodulator mit überwiegend hemmenden (inhibitorischen) Wirkungen im ZNS, im Herzen, in den Nieren und anderen Organen. Die Effekte von Adenosin werden über mindestens drei Rezeptor-Subtypen vermittelt: Adenosin A₁-, A₂- und A₃- Rezeptoren.

25

Im ZNS entfaltet Adenosin inhibitorische Wirkungen vorwiegend über die Aktivierung von A₁-Rezeptoren: praesynaptisch durch Hemmung der synaptischen Übertragung (Hemmung der Freisetzung von Neurotransmittern wie Acetylcholin, Dopamin, 30 Noradrenalin, Serotonin, Glutamat u.a.), postsynaptisch durch Hemmung der neuronalen Aktivität.

A₁-Antagonisten heben die inhibitorischen Wirkungen von Adenosin auf und fördern die neuronale Transmission und die neuronale Aktivität.

35 A₁ Antagonisten sind deshalb von großem Interesse für die Therapie zentralnervöser degenerativer Erkrankungen wie senile Demenz vom Morbus Alzheimer Typ (SDAT) und altersassoziierte Störungen der Gedächtnis- und Lernleistungen.

Die Krankheit umfaßt neben der Vergeßlichkeit in der milden Form und der völligen Hilflosigkeit und absoluten Pflegebedürftigkeit bei der schwersten Form eine Reihe anderer Begleitsymptome wie Schlafstörungen, Motor-Koordinationsstörungen bis zum Bild eines Morbus Parkinson, ferner eine erhöhte Affektlabilität sowie auch depressive Symptome. Die Krankheit ist progredient und kann zum Tode führen. Die bisherige Therapie ist unbefriedigend. Spezifische Therapeutika fehlen bis jetzt vollständig. Therapieversuche mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren zeigen nur bei einem geringen Teil der Patienten eine Wirkung, sind jedoch mit einer hohen Nebenwirkungsrate verbunden.

10

Die Pathophysiologie des M. Alzheimer und SDAT ist charakterisiert durch eine schwere Beeinträchtigung des cholinergen Systems, jedoch sind auch andere Transmittersysteme betroffen. Durch den Verlust praesynaptischer cholinergischer und anderer Neurone und der daraus resultierenden mangelnden Bereitstellung von Neurotransmittern ist die neuronale Übertragung und die neuronale Aktivität in den für Lernen und Gedächtnis essentiellen Hirnarealen empfindlich vermindert.

Selektive Adenosin A₁-Rezeptor Antagonisten fördern die neuronale Transmission durch vermehrte Bereitstellung von Neurotransmittern, erhöhen die Erregbarkeit postsynaptischer Neurone und können damit der Krankheit symptomatisch entgegenwirken.

Die hohe Rezeptoraffinität und -Selektivität einiger der beanspruchten Verbindungen sollte es erlauben, M. Alzheimer und SDAT mit niedrigen Dosen zu therapieren, so daß kaum mit Nebenwirkungen zu rechnen ist, die nicht auf die Blockade von A₁-Rezeptoren zurückzuführen sind.

Eine weitere Indikation für zentralwirksame Adenosin-A₁-Antagonisten ist die Depression. Der Therapieerfolg antidepressiver Substanzen scheint mit einer Aufregulation von A₁-Rezeptoren verbunden zu sein. A₁-Antagonisten können zur Aufregulierung von Adenosin-A₁-Rezeptoren führen und somit einen neuen Therapieansatz zur Behandlung von depressiven Patienten bieten.

Weitere Einsatzgebiete insbesondere für A₂-selektive Adenosinantagonisten sind neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Parkinson und darüber hinaus die Migräne. Adenosin hemmt die Freisetzung von Dopamin aus zentralen synaptischen Endigungen durch Interaktionen mit Dopamin-D₂-Rezeptoren. A₂ Antagonisten steigern die Freisetzung und die Verfügbarkeit von Dopamin und bieten damit ein neues therapeutisches Prinzip zur Behandlung des M. Parkinson.

Bei der Migräne scheint eine über A₂-Rezeptoren medierte Vasodilatation cerebraler Gefäße mitbeteiligt zu sein. Selektive A₂-Antagonisten hemmen die Vasodilatation und können somit nützlich zur Behandlung der Migräne sein.

5

Auch zur Therapie peripherer Indikationen können Adenosinantagonisten Verwendung finden.

Beispielsweise kann die Aktivierung von A₁-Rezeptoren in der Lunge zu einer
10 Bronchokonstriktion führen. Selektive Adenosin A₁-Antagonisten relaxieren die tracheale glatte Muskulatur, bewirken eine Bronchodilatation und können dadurch als Antiasthmamittel nützlich sein.

Über die Aktivierung von A₂-Rezeptoren kann Adenosin unter anderem eine
15 respiratorische Depression und Atemstillstand hervorrufen. A₂-Antagonisten bewirken eine respiratorische Stimulation. Beispielsweise werden Adenosin-Antagonisten (Theophyllin) zur Behandlung der Atemnot und zur Vorbeugung des "plötzlichen Kindstodes" bei Frühgeburten eingesetzt.

20 Wichtige Therapiefelder für Adenosin-Antagonisten sind ferner kardiovaskuläre Erkrankungen und Nierenerkrankungen.

Am Herzen entfaltet Adenosin über die Aktivierung von A₁-Rezeptoren eine Hemmung der elektrischen und kontraktilen Aktivität. Verbunden mit einer über A₂-
25 Rezeptoren medierten koronaren Vasodilatation wirkt Adenosin negativ chronotrop, -inotrop, -dromotrop, -bathmotrop, bradykard und erniedrigt das Herzminutenvolumen.

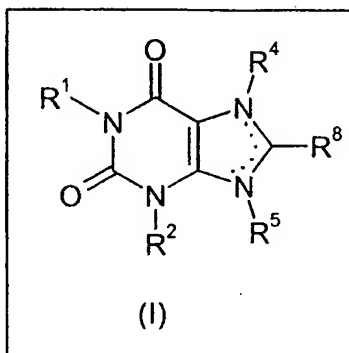
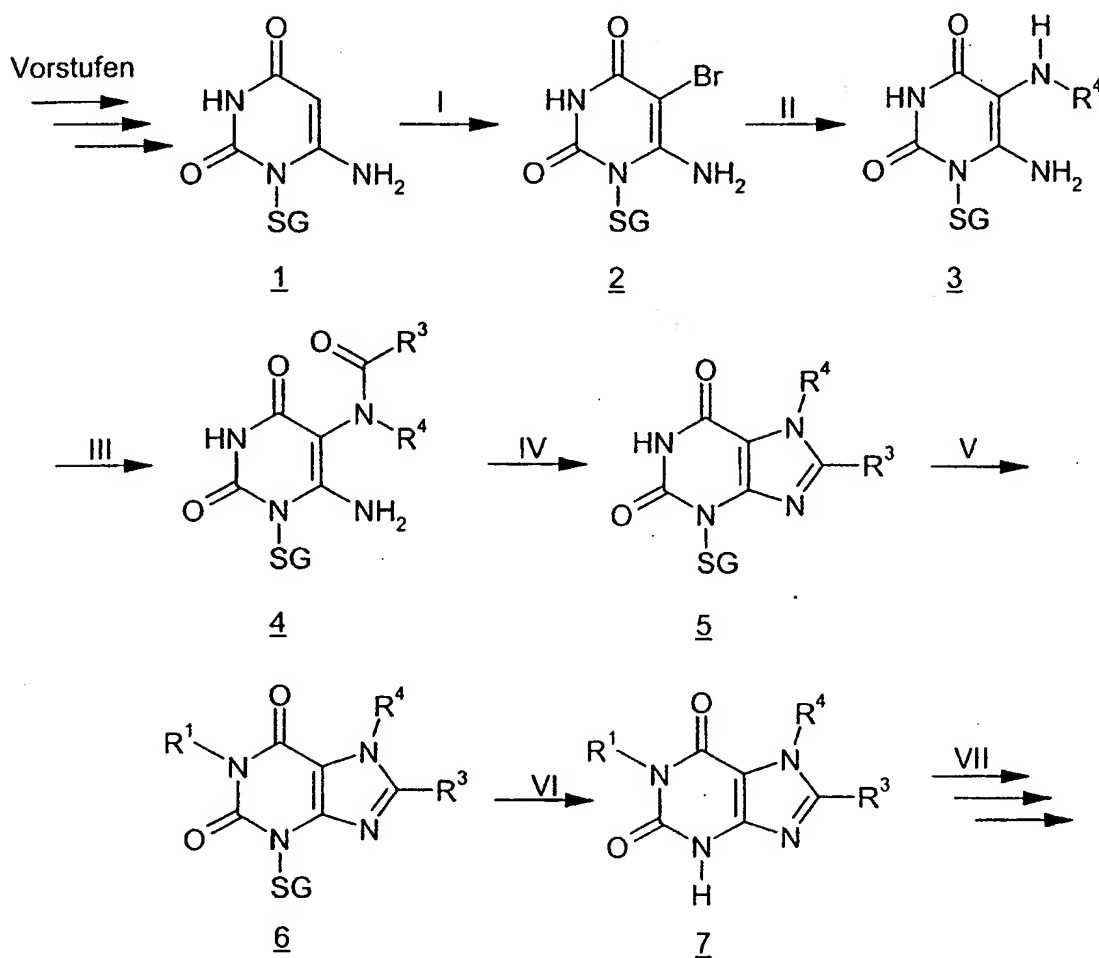
Adenosin A₁-Rezeptor-Antagonisten vermögen durch Ischämie und nachfolgende
30 Reperfusion bedingte Schädigungen am Herzen und an der Lunge zu verhindern. Deshalb könnten Adenosinantagonisten zur Prävention oder frühen Behandlung von Ischämie-Reperusions bedingten Schädigungen des Herzens z.B. nach coronar Bypass-Chirurgie, Herztransplantation, Angioplastie oder thrombolytischer Therapie des Herzens und ähnlicher Eingriffe eingesetzt werden. Entsprechendes gilt für die
35 Lunge.

An den Nieren bewirkt die Aktivierung von A₁-Rezeptoren eine Vasokonstriktion afferenter Arteriolen und dadurch bedingt einen Abfall des renalen Blutflusses und der glomerulären Filtration.

A₁ Antagonisten wirken an der Niere wie starke kaliumsparende Diuretika und
5 können somit zur Nierenprotektion sowie zur Behandlung von Oedemen, Niereninsuffizienz und akutem Nierenversagen eingesetzt werden.

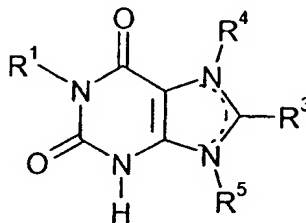
Aufgrund des Adenosin-Antagonismus am Herzen und der diuretischen Wirkung können A₁-Antagonisten bei verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen
10 therapeutisch wirksam eingesetzt werden wie z.B. bei Herzinsuffizienz, Arrhythmien (Bradyarrhythmien) assoziiert mit Hypoxie oder Ischämie, Überleitungsstörungen, Hypertonie, Ascites bei Leberversagen (hepato-renales Syndrom) und als Analgetikum bei Durchblutungsstörungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach an sich bekannten Analogieverfahren hergestellt werden. Eine allgemeine Synthesestrategie ist in Schema 1 dargestellt.



17

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind beispielsweise dadurch erhältlich, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (I')



(I')

5 worin

die gestrichelte Linie zwischen den Stickstoffatomen der allgemeinen Formel (I) die Existenz einer Doppelbindung in einer von zwei möglichen Positionen beschreibt, sodaß die Reste R⁴ und R⁵ nicht gleichzeitig vorhanden sein können und

10 worin

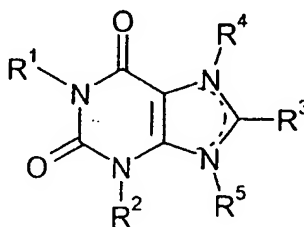
die Reste R¹ und R³ wie im einleitenden Teil der Beschreibung oder in den Ansprüchen definiert sind und

15 worin

R⁴ oder R⁵ Benzyl oder Mono-, Di- oder Trimethoxybenzyl bedeuten,

durch Umsetzung mit einem Elektrophil unter basischen, neutralen oder unter
20 katalytischen Bedingungen entweder

a) direkt in eine Verbindung der allgemeinen Formel (I)

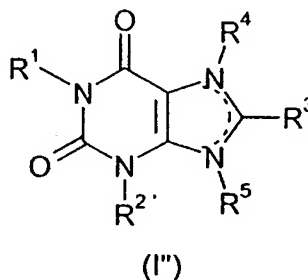


(I)

25 worin die Reste R¹, R² und R³ wie im einleitenden Teil der Beschreibung oder in den Ansprüchen definiert sind und worin R⁴ oder R⁵ Benzyl oder Mono-, Di- oder Trimethoxybenzyl bedeuten, überführt und anschließend die Benzyl- bzw. die Mono-, Di- oder Trimethoxybenzyl-Gruppe unter
30 hydrogenolytischen Bedingungen entfernt;

oder

b) zunächst in eine Verbindung der allgemeinen Formel (I'')



worin die Reste R^1 und R^3 wie im einleitenden Teil der Beschreibung oder in den Ansprüchen definiert sind,

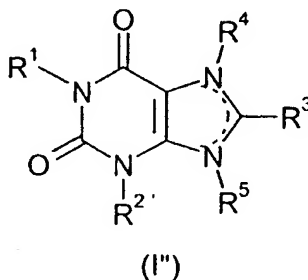
worin R^4 oder R^5 Benzyl oder Mono-, Di- oder Trimethoxybenzyl bedeuten und

worin

$R^{2'}$ für einen C_1 - C_6 -Alkyl-, C_3 - C_6 -Alkenyl- oder C_3 - C_6 -Alkynyl-Rest steht, der durch CN, Halogen, C_1 - C_6 -Alkyloxy, $-O-SO_2-CH_3$, $-O-SO_2-CF_3$ oder $-O-SO_2-(p-C_6H_4)-CH_3$ substituiert ist,

überführt, und diese anschließend durch Analogieverfahren in die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) umwandelt.

- 20 Die vorliegende Erfindung zielt ferner auf die als Intermediate bei der Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) Verwendung findenden Verbindungen der allgemeinen Formel (I'')



- 25 wobei die gestrichelte Linie zwischen den Stickstoffatomen der allgemeinen Formel (I'') die Existenz einer Doppelbindung in einer von zwei möglichen Positionen beschreibt, sodaß die Reste R^4 und R^5 nicht gleichzeitig vorhanden sein können,

- 30 worin die Reste R^1 und R^3 wie im einleitenden Teil der Beschreibung oder in den Ansprüchen definiert sind und worin

19

R^{2'} Wasserstoff oder ein C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₆-Alkenyl- oder C₃-C₆-Alkynyl-Rest, der durch CN, Halogen, C₁-C₆-Alkyloxy, -O-SO₂-CH₃, -O-SO₂-CF₃ oder -O-SO₂-(p-C₆H₄)-CH₃ substituiert ist;

- 5 R⁴ oder R⁵ Wasserstoff, Benzyl oder ein-, zwei- oder dreifach durch Methoxy substituiertes Benzyl, bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze zur Herstellung von Wirkstoffen der allgemeinen Formel (I).

10

Erfindungsgemäß bevorzugt sind ferner die als Intermediate bei der Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) Verwendung findenden Verbindungen der allgemeinen Formel (I'), worin

15

R^{2'} Wasserstoff oder ein C₁-C₆-Alkyl-Rest, der durch CN, Chlor, Brom, Iod, C₁-C₆-Alkyloxy, -O-SO₂-CH₃, -O-SO₂-CF₃ oder -O-SO₂-(p-C₆H₄)-CH₃ substituiert ist;

- 20 R⁴ oder R⁵ Wasserstoff, Benzyl oder ein-, zwei- oder dreifach durch Methoxy substituiertes Benzyl, bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze zur Herstellung von Wirkstoffen der allgemeinen Formel (I).

25

Wesentliche Unterschiede der erfindungsgemäßen Vorgehensweise zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gegenüber den aus dem Stand der Technik bereits bekannten Verfahren werden im folgenden experimentellen Teil anhand wichtiger Schlüsselschritte detaillierter erläutert.

5

Über aus dem Stand der Technik bekannte Verfahren sind die für die erfindungsgemäßen Herstellverfahren als Ausgangsverbindungen dienenden 6-Aminouracile 1 zugänglich. Dabei ist die als "SG" bezeichnete Schutzgruppe in Position 1 des Aminouracils im Prinzip frei wählbar. Wesentlich für die Wahl der Schutzgruppe ist ihre Stabilität unter den jeweiligen Reaktionsbedingungen der gemäß Schema 1 zu durchlaufenden Verfahrensschritte. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Verwendung von basenstabilen Schutzgruppen. Besonders bevorzugt ist der Einsatz von selektiv im sauren Medium abspaltbaren Schutzgruppen, wie beispielsweise Mono-, Di- oder Trimethoxybenzyl-Schutzgruppen. Insbesondere bevorzugt ist die Verwendung der para-Methoxybenzylschutzgruppe. Ein Verfahren zur Herstellung von 6-Amino-1(p-methoxybenzyl)-uracil ist der WO 94/03456 zu entnehmen.

Stufe I:

Die 6-Aminouracile 1 lassen sich durch Umsetzung mit einem Bromierungsmittel selektiv in die 6-Amino-5-bromuracile 2 überführen (Schema 1). Als Bromierungsmittel kommen gängige, im Handel erhältliche, Bromierungsreagenzien in Betracht. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Verwendung von Br₂. Zur Umsetzung werden die Aminouracile 1 in einem organischen Lösemittel oder Wasser, bevorzugt in einem polaren organischen Lösemittel, besonders bevorzugt in Methanol, gelöst und unter Rühren und basischen Reaktionsbedingungen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +20°C, bevorzugt zwischen -10°C und 15°C, besonders bevorzugt bei 5-10°C, langsam mit dem zuvor genannten Bromierungsmittel versetzt. Bei konstanter Temperatur wird bis zum vollständigen Umsatz (0,5 bis 4 Stunden, bevorzugt 2 Stunden) gerührt und das Produkt als kristalliner Feststoff isoliert. Als Base kommen erfindungsgemäß Alkali- und Erdalkali-carbonate oder -hydrogencarbonate in Betracht. Bevorzugt sind die Carbonate und Hydrogencarbonate des Natriums, besonders bevorzugt ist Natriumhydrogencarbonat.

35

Stufe II:

Die Diaminouracile 3 werden durch Umsetzung der 6-Amino-5-bromuracile 2 mit dem entsprechenden Amin zugänglich (Schema 1). Als Amine sind sekundäre oder primäre Amine einsetzbar. Die Verwendung von primären Aminen ist allerdings im

Hinblick auf den weiteren Synthesepfad gemäß Schema 1 bevorzugt. Je nach Amin sind die Umsetzungen mit oder ohne ein inertes organisches Lösemittel durchführbar. Falls ein Lösemittel verwendet wird, sind erfindungsgemäß bevorzugt Tetrahydrofuran, Ethanol oder auch Dimethylformamid. Die Umsetzung erfolgt
5 entweder bei erhöhter Temperatur oder bei Raumtemperatur. Die Wahl der Reaktionstemperatur ist vom eingesetzten Lösemittel, falls verwendet, und/oder vom eingesetzten Amin abhängig. Erfindungsgemäß bevorzugt wird die Reaktion einleitend in einem Temperaturbereich von 40°C bis 100°C, besonders bevorzugt zwischen 60°C und 90°C, insbesondere bevorzugt bei ca. 80°C geführt. Nach 0,5 - 6
10 Stunden, bevorzugt nach 1 - 4 Stunden, besonders bevorzugt nach etwa 2 Stunden wird auf Raumtemperatur abgekühlt und bis zum vollständigen Umsatz (0,5 - 1,5 Tage, bevorzugt 14 - 18 Stunden) weitergerührt. Zur Aufarbeitung wird mit einem organischen Lösemittel, bevorzugt mit einem polaren, organischen Lösemittel, besonders bevorzugt mit Ethanol verdünnt, gegebenenfalls noch einmal aufgekocht
15 und bei Raumtemperatur filtriert. Der erhaltene Feststoff kann beispielsweise über Kristallisation weiter gereinigt werden.

Stufe III:

Die Acylierung der Diaminouracile 3 zu den Monoacyldiaminouracilen 4 erfolgt unter
20 Verwendung aktivierter Carbonsäurederivate (Schema 1). Unter aktivierten Carbonsäurederivaten sind erfindungsgemäß bevorzugt Carbonsäureester, Carbonsäureanhydride und Carbonsäurehalogenide zu verstehen. Von den letzteren sind Carbonsäurechloride und Carbonsäurebromide bevorzugt. Die Reaktion wird in einem inerten Lösemittel oder Lösemittelgemisch in einem Temperaturbereich von -
25 20°C bis 20°C, bevorzugt zwischen -10°C und 10°C, besonders bevorzugt bei 0-5°C durchgeführt. Hierzu wird das Diaminouracil 3 im zuvor genannten Lösemittel bzw. Lösemittelgemisch, bevorzugt ein polares organisches Lösemittel, besonders bevorzugt ein aprotisches Lösemittel, insbesondere ein Halogenkohlenwasserstoff wie beispielsweise Methylenchlorid oder Chloroform, gegebenenfalls in Kombination
30 mit beispielsweise Dimethylformamid, aufgenommen und unter Rühren auf die zuvor definierte Temperatur gebracht. Das zuvor genannte aktivierte Carbonsäurederivat wird gegebenenfalls nach vorherigem Basenzusatz langsam zugegeben. Bei konstanter Temperatur wird 0,5 bis 6 Stunden, bevorzugt 1 bis 4 Stunden, besonders bevorzugt etwa 2 Stunden gerührt. Als Base sind erfindungsgemäß organische
35 Basen bevorzugt. Tertiäre Amine haben sich als besonders leistungsfähig erwiesen. Nach Ansäuern (beispielsweise mit wässriger HCl) wird filtriert und mit Wasser nachgewaschen. Die wässrigen Phasen werden mit einem organischen Lösemittel, bevorzugt mit einem polaren Lösemittel, besonders bevorzugt mit einem Halogenkohlenwasserstoff extrahiert, getrocknet und eingeengt. Nach vollständigem

Abdestillieren des Lösemittels im Vakuum werden die Verbindungen 4 als Rohprodukte erhalten und ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt. Die Acylierungsposition (5- oder 6-Stellung) ist für die Folgeumsetzung unerheblich. Sie wurde daher nicht exakt bestimmt. Der Einfachheit halber werden lediglich die

5 Verbindungen 4 beschrieben, die in 5-Position acyliert wurden. Die entsprechenden 6-Acyl-Derivate sollen davon umfaßt sein.

Stufe IV:

Der Ringschluß zu den Xanthinderivaten 5 erfolgt ausgehend von den

10 Monoacyldiaminouracilen 4 (Schema 1). Hierzu werden die Verbindungen 4 nach Basenzusatz in einem Lösemittel über einen Zeitraum von 1 bis 12 Stunden, bevorzugt 2 bis 8 Stunden, besonders bevorzugt 4 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird bis zum vollständigen Umsatz (1-7 Tage, bevorzugt 3-4 Tage) weitergerührt. Die so erhaltene Suspension wird abgekühlt,

15 angesäuert und das Produkt 5 kristallisiert. Eine weitergehende Reinigung kann durch Umkristallisation oder Chromatographie erfolgen. Erfindungsgemäß kommen als Basen Alkali- oder Erdalkalihydroxide in Betracht. Die Hydroxide des Natriums, Lithiums, Kaliums sowie des Magnesiums, Calciums sind bevorzugt. Es können gegebenenfalls auch Gemische aus den letztgenannten Basen eingesetzt werden.

20 Geeignete Lösemittel sind polare organische Lösemittel, bevorzugt Alkohole, die erfindungsgemäß auch im Gemisch mit Wasser Verwendung finden können.

Stufe V:

Die Einführung des Substituenten R¹ ausgehend von den Xanthinderivaten 5 gelingt

25 in Analogie zu literaturbekannten Verfahren (Schema 1). Hierzu werden die Verbindungen 5 unter Basenzusatz in einem inerten Lösemittel bei Raumtemperatur mit den entsprechenden Elektrophilen versetzt und bis zum vollständigen Umsatz bei erhöhter Temperatur, bevorzugt bei 40 bis 60 °C, oder bei Raumtemperatur gerührt. Gegebenenfalls wird weitere Base und/oder weiteres Elektrophil nachgelegt. Nach

30 Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösemittel zum großen Teil im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in Wasser aufgenommen und sauer gestellt. Nach mehrfachem Extrahieren mit einem organischen und nicht mit Wasser mischbaren Lösemittel, bevorzugt ein Halogenkohlenwasserstoff, werden die gesammelten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

35 Das erhaltene Rohprodukt wird durch Kristallisation, Kieselgelfiltration oder Chromatographie gereinigt. Erfindungsgemäß kommen als Basen Alkali- oder Erdalkalihydride in Betracht. Die Hydride des Natriums, Lithiums, Kaliums sowie des Magnesiums, Calciums sind bevorzugt. Geeignete inerte Lösemittel sind beispielsweise Dimethylformamid, Methylenchlorid sowie cyclische Ether wie

Tetrahydrofuran oder bevorzugt Dioxan. Ferner können als Base Alkali- oder Erdalkalialkoholate beispielsweise des Methanols, Ethanols, Isopropanols, n-, sec-, tert-Butylalkohols zum Einsatz kommen. Geeignete Alkali- und Erdalkalimetalle sind beispielsweise Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium.

- 5 Erfindungsgemäß können ebenfalls Alkali- oder Erdalkalicarbonate des Lithiums, Natriums, Kaliums sowie des Magnesiums, Calciums, bevorzugt jedoch Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat verwendet werden. Als Elektrophile können beispielsweise Alkylhalogenide, bevorzugt Alkylbromide und Alkyljodide, Alkyltosylate, Alkylmesylate oder auch Alkyltriflate Verwendung finden.

10

Stufe VI:

- Um breite Variationsmöglichkeiten des Substituenten in Position 3 des Xanthingrundkörpers zu gewährleisten, ist die Abspaltung der Schutzgruppe "SG" erforderlich (Schema 1). Die hierfür anzuwendenden Reaktionsbedingungen hängen
- 15 naturgemäß von der Beschaffenheit der Schutzgruppe sowie der Beschaffenheit der anderen Substituenten der Xanthinstruktur ab. Aufgrund der Reaktionsbedingungen in den zuvor beschriebenen Syntheseschritten ist die Verwendung einer basenstabilen Schutzgruppe bevorzugt. Besonders bevorzugt ist der Einsatz von säurelabilen Schutzgruppen. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Verwendung von
- 20 Mono-, Di- oder Trimethoxybenzyl-Schutzgruppen. Besonders bevorzugt ist der Einsatz der Paramethoxybenzyl-Schutzgruppe.

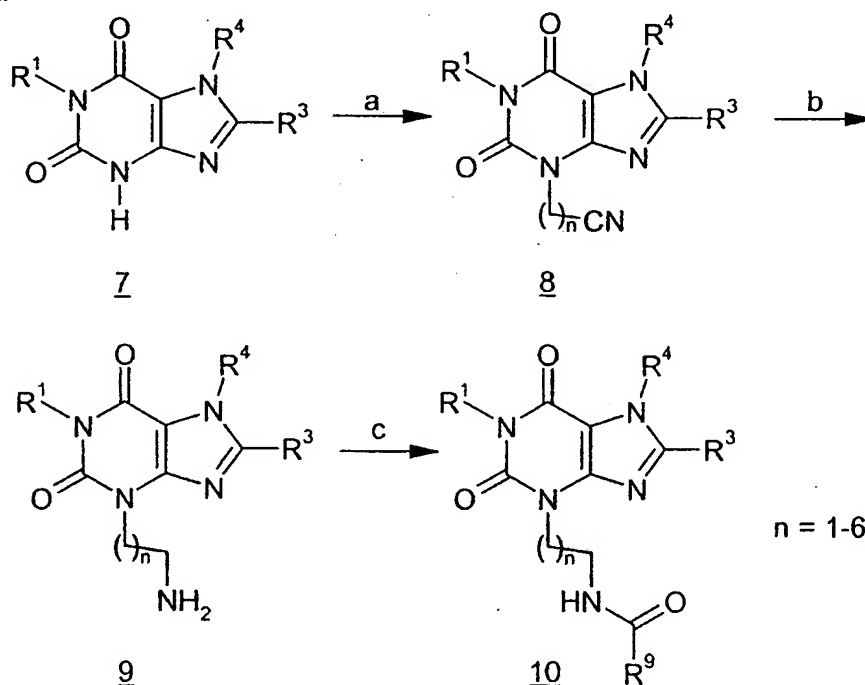
Stufe VII:

- In Anlehnung an literaturbekannte Analogieverfahren ist die Einführung
- 25 funktionalisierter Seitenketten R^2 in Position 3 des Purinkörpers 7 möglich (Schema 1). Dabei handelt es sich bevorzugt um substituierte Alkylreste. Je nach gewünschtem Endprodukt schließt sich dem Alkylierungsschritt eine weitere Derivatisierung der Seitenkette R^2 an. Eine Auswahl der erfindungsgemäß durchführbaren Synthesestrategien wird im Folgenden exemplarisch diskutiert. Die
- 30 folgenden Erläuterungen dienen der Illustration ohne die Erfindung auf deren Umfang zu beschränken.

Stufe VII, Methodik 1.:

- Durch Einführung einer Cyanoalkylgruppe werden ausgehend von den Xanthin-
- 35 derivaten 7 die 3-Cyanoalkylxanthine 8 zugänglich (Schema 2, Schritt a). Hierzu werden die NH-freien Xanthine 7 in einem inerten Lösemittel, bevorzugt in einem aprotischen organischen Lösemittel, besonders bevorzugt in Dimethylformamid, gelöst und unter Rühren mit einer Base versetzt. Erfindungsgemäß kommen als Basen in erster Linie Alkali- oder Erdalkalicarbonate des Lithiums, Natriums, Kaliums

sowie des Magnesiums, Calciums, bevorzugt jedoch Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat in Betracht. Anschließend erfolgt die Zugabe des Elektrophils. Als Elektrophile können beispielsweise Cyanoalkylhalogenide, bevorzugt Cyanoalkylchloride, -bromide und -iodide oder auch Cyanoalkyltosylate, -mesylate
 5 oder auch -triflate Verwendung finden. Die Umsetzung kann bei Raumtemperatur oder bei erhöhter Temperatur geführt werden und ist in der Regel nach Ablauf eines Tages vollständig. Die Wahl der Reaktionsbedingungen ist naturgemäß stark von der Reaktivität des verwendeten Elektrophils abhängig. Nach vollständigem Umsatz wird das Lösemittel zum großen Teil im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in einem
 10 organischen und nicht mit Wasser mischbaren Lösemittel, bevorzugt ein Halogenkohlenwasserstoff, aufgenommen. Nach Extrahieren mit Wasser wird die organische Phase getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Kristallisation, Kieselgelfiltration oder Chromatographie gereinigt.



Schema 2:

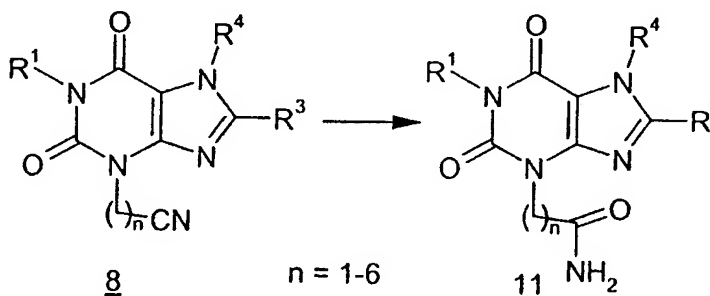
Die anschließende Reduktion der Nitrilgruppe führt zu den Aminoalkylxanthinen **9** (Schema 2, Schritt b). Sie kann unter Verwendung eines Katalysators wie
 20 beispielsweise Raney-Nickel durchgeführt werden, wobei beispielsweise in Methanol, gegebenenfalls unter erhöhtem Wasserstoffdruck gearbeitet wird. Andererseits ist auch der Einsatz anderer Reduktionsmittel denkbar. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Verwendung von Boranen, besonders bevorzugt ist der Einsatz des Boran-Dimethylsulfid-Komplexes. Diese Umsetzung wird in einem inerten organischen

- Lösemittel, bevorzugt in einem aprotischen Lösemittel, besonders bevorzugt in einem etherischen Lösemittel bei leicht erhöhter Temperatur oder bei Raumtemperatur durchgeführt. Nach vollständigem Umsatz wird das überschüssige Reduktionsmittel mit Wasser zersetzt, das Lösemittel zum großen Teil im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in einem organischen und nicht mit Wasser mischbaren Lösemittel, bevorzugt in einem Halogenkohlenwasserstoff, aufgenommen. Nach Extrahieren mit Wasser wird die organische Phase getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Kristallisation, Kieselgelfiltration oder Chromatographie gereinigt.
- Die abschließende Transformation der Amino-Derivate 9 in die weitergehend funktionalisierten Carbonylamino-Derivate 10 (Schema 2, Schritt c) kann wie beispielsweise für Stufe V beschrieben (siehe oben) erfolgen. Entsprechend sind beispielsweise Säureamid-, Carbamat- oder auch Harnstoff-substituierte Xanthin-Derivate 10 erhältlich.

15

Stufe VII, Methodik 2:

Ausgehend von den Cyanoalkylxanthinen 8 sind durch Hydrolyse ferner die Carbonsäurederivate 11 synthetisierbar (Schema 3).

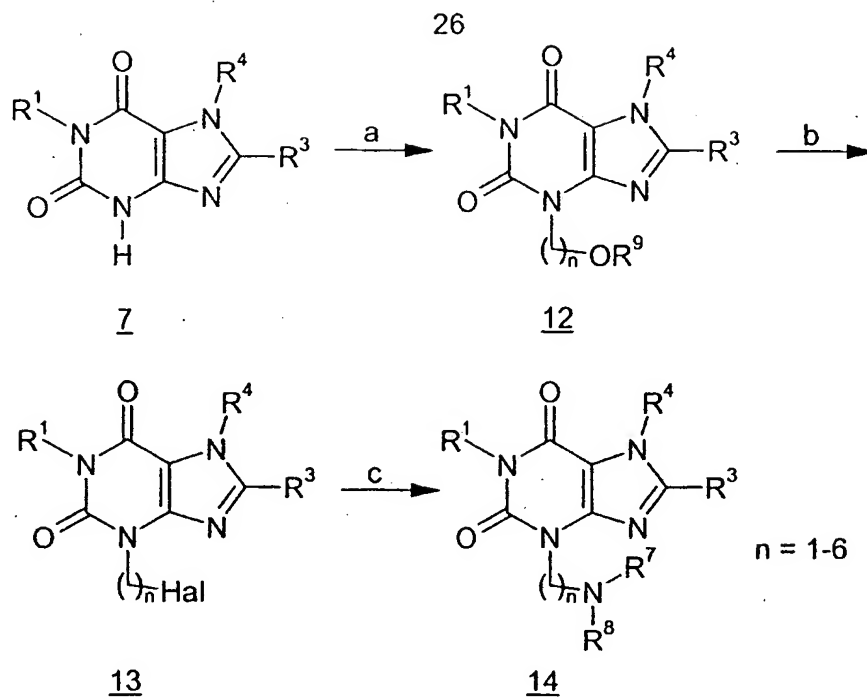


20

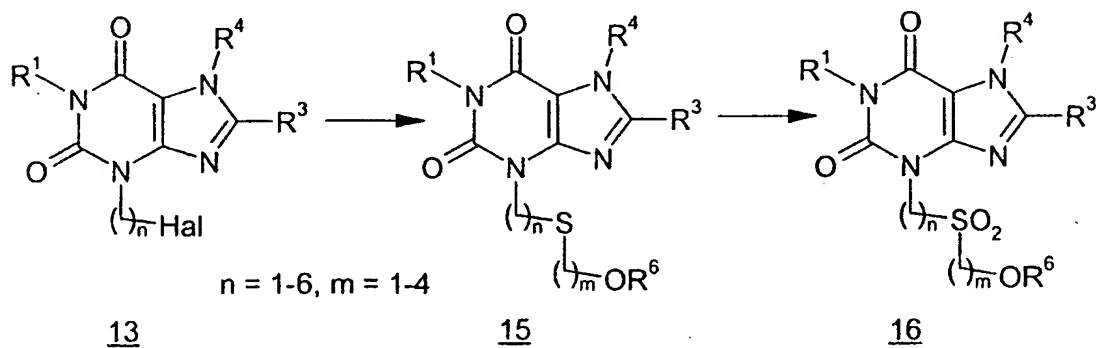
Schema 3:**Stufe VII, Methodik 3:**

- Durch entsprechende Wahl des Alkylierungsreagenzes lassen sich die 3-NH-freien Xanthinderivate 7 in die Hydroxyalkyl- oder Alkoxyalkyl-substituierten Verbindungen 12 überführen (Schema 4, Schritt a). Hierzu kann beispielsweise wie bei Stufe V beschrieben (siehe oben) verfahren werden. Diese können als Ausgangsverbindungen zur Darstellung der Halogenalkyl-Derivate 13 dienen, welche ihrerseits als Elektrophile in der Umsetzung mit primären oder sekundären Aminen zu den Strukturen 14 Verwendung finden können.

30

Schema 4:**Stufe VII, Methodik 4:**

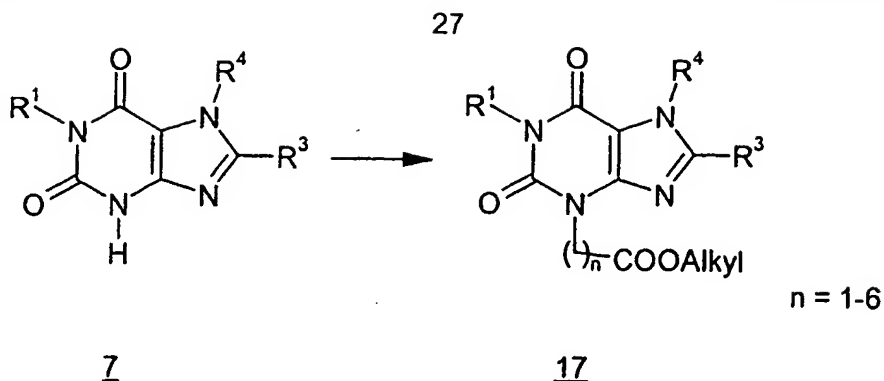
- 5 Die Halogenalkylderivate **13** können ferner als Ausgangsverbindungen zur Darstellung der Thio-Verbindungen **15** sowie der Sulfo-Derivate **16** dienen.

Schema 5:

10

Stufe VII, Methodik 5:

- Durch geeignete Wahl des Alkylierungsreagenzes sind ausgehend von den Xanthinderivaten **7** auch auf direktem Wege die Carbonsäureester **17** zugänglich (Schema 6), die ihrerseits über weitergehende Derivatisierungen einen Zugang zu den entsprechenden freien Carbonsäuren, Carbonsäureamiden etc. eröffnen.

**Schema 6:**

Anhand der folgenden Synthesebeispiele ausgewählter, erfindungsgemäßer
 5 Verbindungen soll die vorliegende Erfindung näher erläutert werden, ohne sie jedoch
 in Ihrem Umfang zu beschränken:

1) Synthesebeispiele zu Stufe I:**6-Amino-5-brom-1(p-methoxybenzyl)-uracil**

- 10 300 g 6-Amino-1(p-methoxybenzyl)-uracil werden in 1200 ml Methanol
 aufgenommen und mit 105 g NaHCO₃ versetzt. Nach Abkühlen auf 5°C werden 66
 ml Brom tropfenweise unter Rühren zugesetzt. Nach vollständigem Umsatz (ca. 2
 Stunden) wird die erhaltene Suspension abgesaugt, der Rückstand mit Methanol
 nachgewaschen (2 x 100 ml) und das Produkt in Form hellgelber Kristalle (374 g,
 15 95%) isoliert (Schmp.:247°C).

2) Synthesebeispiele zu Stufe II:**6-Amino-5-benzylamino-1(p-methoxybenzyl)-uracil**

- 374 g 5-Brom-6-amino-1(p-methoxybenzyl)-uracil werden mit 1232g Benzylamin
 20 unter Rühren auf 80°C erhitzt. Nach 2 Stunden wird auf Raumtemperatur abgekühlt
 und zur Vervollständigung des Umsatzes weitere 16 Stunden gerührt. Die so
 erhaltene Suspension wird mit 3900 ml Ethanol verdünnt, aufgeköcht und nach
 Abkühlung filtriert. Das erhaltene Produkt wird mit kaltem Ethanol nachgewaschen (2
 x 100 ml). Hellgelbe Kristalle (Schmp.:230-231°C); Ausbeute: 402 g (99%).

3) Synthesebeispiele zu Stufe III:**6-Amino-5-(N-benzyl-N-pivaloyl)amino-1(p-methoxybenzyl)-uracil**

- 53 g 6-Amino-5-benzylamino-1(p-methoxybenzyl)-uracil werden in 1100 ml
 Dichlormethan und 130 ml Dimethylformamid suspendiert und auf 5°C gekühlt.
 30 Anschließend werden nacheinander 46,2 g Dimethylaminopyridin und 20,9 g
 Pivalinsäurechlorid zugegeben. Nach 2 Stunden Rühren bei konstanter Temperatur
 wird mit 4N HCl (aq.) bis zu pH=1 angesäuert, filtriert und mit Wasser gewaschen.

Die wäßrige Phase des Filtrats wird mit Dichlormethan extrahiert (2 x 200 ml) und die erhaltenen organischen Phasen werden vereinigt. Nach Trocknen der organischen Phase über MgSO_4 und Abdestillieren des Lösemittels im Vakuum werden 38,3 g (58 %) rohes 5-(N-Pivaloyl-N-benzyl)amino-6-amino-1(p-methoxybenzyl)-uracil

- 5 erhalten. Eine weitergehende Reinigung des Rohprodukts ist für die Folgeumsetzung nicht erforderlich.

6-Amino-5-(N-benzyl-N-(noradamantylcarbonyl))amino-1(p-methoxybenzyl)-uracil

16,88 g 6-Amino-5-benzylamino-1(p-methoxybenzyl)-uracil werden in 250 ml

- 10 Dimethylformamid suspendiert und mit 8,54 g Dimethylaminopyridin versetzt. Bei 3-5°C wird tropfenweise eine Lösung aus 14,22 g Noradamantylcarbonsäurechlorid in 32 ml Dimethylformamid zugegeben. Nach 24 Stunden Rühren bei konstanter Temperatur wird die gelbliche Suspension über einen Zeitraum von 3 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend abgesaugt. Der abfiltrierte Rückstand
15 wird 2 mal mit 2 N HCl (aq.) ausgerührt (je 30 min), filtriert und mit Wasser nachgewaschen. Der verbleibende Feststoff wird 5 Stunden bei 60°C getrocknet. Eine weitergehende Reinigung der so erhaltenen weißen Kristalle (Schmp. 295-297°C) ist nicht erforderlich. Ausbeute: 20,35 g (85%).

- 20 6-Amino-5-(N-benzyl-N-(1(R)-2-endo-5-Norbornen-2-yl)carbonyl))amino-1(p-methoxybenzyl)-uracil

34,0 g 6-Amino-5-benzylamino-1(p-methoxybenzyl)-uracil werden in 520 ml

- Dimethylformamid suspendiert und mit 17 g Dimethylaminopyridin versetzt. Bei 5-10°C wird unter Rühren eine Lösung aus 23,8 g 1(R)-2-endo-5-Norbornen-2-yl-carbonsäurechlorid in 50 ml Dimethylformamid zugetropft. Nach beendeter Zugabe
25 wird die Reaktion langsam auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend 12 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit ca. 20 ml 4N HCl (aq.) angesäuert und die erhaltene Lösung in ca. 600 ml Wasser eingerührt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgekühlt, abgesaugt und bei 50°C im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 39,6 g
30 (74%; exo:endo-Gemisch); Schmp.: 252-254 °C;

4) Synthesebeispiele zu Stufe IV:

7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(p-methoxybenzyl)-xanthin

- 53 g 5-(N-Pivaloyl-N-benzyl)amino-6-amino-1(p-methoxybenzyl)-uracil werden in 704
35 ml Wasser und 355 ml Ethanol suspendiert und mit 150 ml 50%iger NaOH-Lösung (aq.) und 41 g Ca(OH)_2 versetzt. Die erhaltene Suspension wird 4 Stunden zum Rückfluß erhitzt und anschließend weitere 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit HCl-Lösung (aq., 4-6N) bis zu pH=2 angesäuert. Die Titelverbindung wird in Form gelber Kristalle isoliert (63,3 g; Schmp.: 170-172°C).

7-Benzyl-3-(p-methoxybenzyl)-8-(1-noradamantyl)-xanthin

600 mg 6-Amino-5-(N-benzyl-N-noradamantylcarbonyl-amino-1(p-methoxybenzyl)-uracil werden in 7 ml Wasser und 3,5 ml Ethanol suspendiert und mit 0,41 g Ca(OH)₂ und 1,5 ml NaOH-Lösung (50%-ig, aq.) versetzt. Die erhaltene Suspension wird 4 Stunden bis zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 6 ml Wasser zugegeben. Bei 15°C wird mit 11 ml 4N HCl (aq.) angesäuert. Die erhaltenen Kristalle werden abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute: 470 mg (81%); Schmp.: 186-188°C);

10

In analoger Weise wurde u.a. erhalten:

7-Benzyl-3-(p-methoxybenzyl)-8-(1(R)-2-endo-5-norbornen-2-yl)-xanthin

Zur Abtrennung des exo-Nebendiastereomers wurde das Rohprodukt mit Dichlormethan:Methanol (95:5) an Kieselgel chromatographiert. Ausbeute: 51%.

15

5) Synthesebeispiele zu Stufe V:7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(p-methoxybenzyl)-1-n-propyl-xanthin

63,3 g 7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(p-methoxybenzyl)-xanthin werden in 1200 ml Dimethylformamid suspendiert und mit 25,3 g K₂CO₃ versetzt. Nach tropfenweiser Zugabe von 20,6 ml n-Propylbromid wird 18 Stunden lang auf 50°C erwärmt. Anschließend erfolgt die Zugabe von 12 g K₂CO₃ und 10 ml n-Propylbromid. 6 Stunden später werden weitere 10 ml n-Propylbromid zugetropft. Nach weiteren 17 Stunden bei konstanter Temperatur wird das Dimethylformamid im Vakuum abdestilliert, der verbleibende Rückstand in Wasser (500 ml) aufgenommen und mit 4N HCl-Lösung (aq.) bis pH 1 angesäuert. Die erhaltene Suspension wird mit 500 ml Dichlormethan versetzt, die wässrige Phase wird abgetrennt und nochmals mit Dichlormethan extrahiert (3 x 500 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt (51,4 g, 74%) kann über Kieselgelfiltration (Ethylacetat:Cyclohexan 1:1) gereinigt werden.

7-Benzyl-3-(p-methoxybenzyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin

470 mg 7-Benzyl-3-(p-methoxybenzyl)-8-(1-noradamantyl)-xanthin werden in 9 ml Dimethylformamid suspendiert und mit 170 mg K₂CO₃ versetzt. Nach tropfenweiser Zugabe von 0,11 ml n-Propylbromid wird die gelbe Suspension 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden weitere 100 mg K₂CO₃ und 0,05 ml n-Propylbromid zugetropft. Nach 3 Stunden bei konstanter Temperatur wird das Dimethylformamid im Vakuum abdestilliert, der verbleibende Rückstand in 20 ml Dichlormethan und 10 ml Wasser aufgenommen. Die organische Phase wird mit

Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Es verbleiben 520 mg (99%) der Titelverbindung in Form eines gelblichen Öls.

- 5 In analoger Weise wurde u.a. erhalten:

7-Benzyl-3-(p-methoxybenzyl)-8-(1(R)-2-endo-5-norbornen-2-yl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 99%, zähes Öl (endo:exo-Verhältnis: 93:7).

10 **6) Synthesebeispiele zu Stufe VI:**

7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-1-n-propyl-xanthin

30,7 g 7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(p-methoxybenzyl)-1-n-propyl-xanthin werden mit 150 ml Trifluoressigsäure versetzt und 23 Stunden bei 80°C gerührt. Die erhaltene dunkle Lösung wird auf 100 ml Eis gegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Die

- 15 organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Das verbleibende Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 11,1 g (49%), hellgrüne Kristalle; Schmp.: 180-182°C;

7-Benzyl-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin

- 20 10,2 g 7-Benzyl-3-(p-methoxybenzyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin werden in 3,5 ml Ethanol und 95,7 ml H_2SO_4 (90%-ig, aq.) aufgenommen und 20 Minuten bei 45°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz auf 200 g Eis gegeben und mit Dichlormethan (2 x 200 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Die

- 25 Reinigung des so erhaltenen Rohprodukts erfolgt durch Flashchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan:Methanol 97:3).

Ausbeute: 7,1 g (90%), farbloser amorpher Feststoff;

- * In analoger Weise wurde u.a. erhalten:

30 7-Benzyl-8-(1(R)-2-endo-norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 90% (bezogen auf eingesetztes 7-Benzyl-3-(p-methoxybenzyl)-8-(1(R)-2-endo-norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin), farbloser amorpher Feststoff.

7.1. Synthesebeispiele zu Stufe VII, Methodik 1:7.1.a. Alkylierungen7-Benzyl-3-cyanomethyl-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin

- 5 2,5 g 7-Benzyl-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin werden in 55 ml Dimethylformamid gelöst und mit 0,94 g K₂CO₃ versetzt. Bei Raumtemperatur erfolgt anschließend die Zugabe von 0,44 ml Chloracetonitril. Nach 1,5 Stunden Rühren bei gleichbleibender Temperatur wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser
- 10 gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Es verbleiben 3,15 g eines gelben Öls, welches über Flashchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan:Methanol 97:3) gereinigt wird. Ausbeute: 2,64 g (96%), gelbliches Öl;

- 15 In entsprechender Art und Weise wurde u.a. erhalten:
- 7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-cyanomethyl-1-n-propyl-xanthin
Ausbeute: 73%, Öl;

7-Benzyl-3-(2-cyanoethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin

- 20 1,5 g 7-Benzyl-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin werden in 40 ml Dimethylformamid gelöst und mit 0,57 g K₂CO₃ versetzt. Bei Raumtemperatur erfolgt anschließend die Zugabe von 0,33 ml 3-Brompropionitril. Nach beendeter Zugabe wird auf 100°C erwärmt. Die Umsetzung ist nach 16 Stunden bei 100°C vollständig und wird zur Aufarbeitung auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Lösemittel wird im
- 25 Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Es verbleiben 3,15 g eines gelben Öls, welches über Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan:Methanol 97:3) gereinigt wird. Ausbeute: 1,19 g (70%), gelbliches Öl;

30

In entsprechender Art und Weise wurde u.a. erhalten:

7-Benzyl-3-(2-cyanoethyl)-8-(1(R)-2-endo-norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 70%, gelbliches Öl;

- 35 7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(2-cyanoethyl)-1-n-propyl-xanthin
Ausbeute: 53%, gelbliches Öl;

7.1.b. Reduktion3-(2-Aminoethyl)-7-benzyl-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin

- 2,64 g 7-Benzyl-3-cyanomethyl-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin werden in 25 ml Tetrahydrofuran gelöst. Bei Raumtemperatur werden tropfenweise 5 ml Boran-Dimethylsulfid-Komplex (2M-Lösung in THF) zugesetzt und bis zum vollständigen Umsatz weiter gerührt (4 Tage). Zur Zersetzung des überschüssigen Reduktionsreagenzes wird der Ansatz in einem Eisbad gekühlt und langsam mit Wasser versetzt. Das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert, der verbleibende Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand (2,4 g eines gelben Öles) an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan:Methanol 19:1). Ausbeute: 1,8 g (67%), gelbes Öl;

- 15 In analoger Art und Weise wurde u.a. hergestellt:

3-(2-Aminoethyl)-7-benzyl-8-(tert.-butyl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 93%, farbloses Öl;

7.1.c. Acylierung

- 20 3-(2-Acetamidoethyl)-7-benzyl-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin

- 1,8 g 3-(2-Aminoethyl)-7-benzyl-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und mit 0,64 ml Pyridin versetzt. Nach Kühlung auf 8-10°C werden 0,31 ml Acetylchlorid zugetropft und es wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 2 Stunden wird mit Wasser und 1N HCl (aq.) gewaschen, die organische Phase abgetrennt und über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Der verbleibende farblose und amorphe Feststoff (2,0 g) wird durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan:Methanol 19:1) gereinigt. Ausbeute: 1,73 g (82%), farbloser, amorpher Feststoff;

- 30 In analoger Art und Weise wurde u.a. hergestellt:

3-(2-Acetamidoethyl)-7-benzyl-8-(tert.-butyl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 36%, farbloses Öl;

7.2. Synthesebeispiele zu Stufe VII, Methodik 2:7-Benzyl-3-(2-carbamoylethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin

390 mg 7-Benzyl-3-(2-cyanoethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin werden in 1,8 ml H₂SO₄ (konz.) gelöst und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur

- 5 Aufarbeitung wird der Ansatz abgekühlt, mit 5 g Eis versetzt und 2 mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das verbleibende Rohprodukt (400 mg amorpher, farbloser Feststoff) wird durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan:Methanol 19:1) gereinigt. Ausbeute: 0,32 g (74%), amorpher,
- 10 farbloser Feststoff.

In entsprechender Art und Weise wurden u.a. erhalten:

7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(2-carbamoylethyl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 83%, farblose Kristalle; Schmp.: 180-181°C;

15

7-Benzyl-3-(2-carbamoylethyl)-8-(1(R)-2-endo-norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 97%, farbloser, amorpher Feststoff;

7.3.) Synthesebeispiele zu Stufe VII, Methodik 3:

20

7.3.a. Alkylierung7-Benzyl-3-(3-methoxypropyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin

2,0 g 7-Benzyl-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin werden

in 100 ml Dimethylformamid gelöst. Nach Zugabe von 0,87 g K₂CO₃ wird auf 50°C

- 25 erhitzt und 20 min gerührt. Bei 40°C werden 6,0 mmol 3-Methoxypropylmesylat zugetropft. Nach Erwärmen auf 50°C wird 7 Stunden gerührt. Nach weiteren 16 Stunden bei Raumtemperatur wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird
- 30 mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das zurückbleibende Rohprodukt (2,8 g) wird durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan:Methanol 97:3) gereinigt.

Ausbeute: 1,85 g (79%), farbloses Öl;

In Analogie zu vorstehend genanntem Verfahren wurde u.a. hergestellt:

- 35 7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(3-methoxypropyl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 50%, gelbes Öl;

7-Benzyl-3-(2-hydroxyethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin

- 0,5 g 7-Benzyl-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst. Nach Zugabe von 0,19 g K₂CO₃ wird auf 15 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend tropfenweise 2-Jodethanol (0,11 ml) zugesetzt. Die erhaltene Suspension wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert, der verbleibende Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und die so erhaltene organische Phase mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösemittels im Vakuum verbleiben 0,96 g (99%) eines gelben Öls, welches ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden kann.

In Analogie zu vorstehend genanntem Verfahren wurde u.a. hergestellt:

7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(2-hydroxyethyl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 99%, gelbes Öl;

15

7.3.b. Halogenierung7-Benzyl-3-(3-jod-propyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin

- 1,85 g 7-Benzyl-3-(3-methoxypropyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin werden in 40 ml Acetonitril gelöst und anschließend mit 8,8 g NaI und 3,12 ml Trimethylchlorsilan versetzt. Die erhaltene Suspension wird zum Rückfluß erhitzt und so 3 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wird die gelbe Suspension nach Abkühlen mit 100 ml Wasser verdünnt und 3 mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumthiosulfatlösung (10%-ig) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die verbleibenden 2,3 g eines farblosen Öles werden zur Reinigung an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan:Methanol 97:3). Ausbeute: 2,1 g (94%), farbloses Öl;

In Analogie zu vorstehend genanntem Verfahren wurde u.a. hergestellt:

7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(3-jod-propyl)-1-n-propyl-xanthin

- 30 Ausbeute: 90%, zähes, gelbliches Öl;

3-(2-Jodethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin

- 2,21 g 3-(2-Hydroxyethyl)-7H-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin werden mit 12 ml Toluol, 1,19 g Tetrajodmethan und 0,59 g Triphenylphosphin zusammengegeben und 6 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird der Ansatz mit 100 ml Dichlormethan verdünnt und einmal mit Wasser und einmal mit Natriumthiosulfatlösung (10%-ig) gewaschen. Die organische Phase wird anschließend über MgSO₄ getrocknet, das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und

der verbleibende Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan:Methanol 97:3).

Ausbeute: 2,25 g (76%), farbloser, amorpher Feststoff;

5 8-(tert.-Butyl)-3-(2-jod-ethyl)-1-n-propyl-xanthin

1,7 g 8-(tert.-Butyl)-3-(2-hydroxyethyl)-1-n-propyl-xanthin werden in 7 ml Dichlormethan gelöst, auf 5°C abgekühlt und nacheinander mit 1,7 g Triphenylphosphin und 0,8 g Jodcyan versetzt. Nach beendeter Zugabe wird langsam bis zum Rückfluß erhitzt, 8 Stunden bei konstanter Temperatur gerührt und
10 nach Abkühlen auf Raumtemperatur weitere 12 Stunden gerührt. Die Suspension wird mit 100 ml Dichlormethan verdünnt und zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen. Die organischen Phase wird anschließend über MgSO₄ getrocknet, das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand (3,4 g) an Kieselgel flashchromatographiert (Dichlormethan:Methanol 99:1).

15 Ausbeute: 0,8 g (34%), farbloser, amorpher Feststoff;

7.3.c. Aminierung

7-Benzyl-3-(3-(N-morpholino)propyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin

2,1 g 7-Benzyl-3-(3-jod-propyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin werden in 110
20 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 0,72 g Natriumhydrogencarbonat und 0,36 ml Morpholin auf 100°C erwärmt und 2 Stunden bei konstanter Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert, der verbleibende Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und die so erhaltene organische Phase mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach
25 Abdestillieren des Lösemittels im Vakuum verbleiben 2,09 g eines hellbraunen Öls, welches zur Reinigung an Kieselgel chromatographiert wird (Dichlormethan:Methanol 19:1). Ausbeute: 1,19 g (50%), gelbes Öl;

* In Analogie zu vorstehend genanntem Verfahren wurde u.a. hergestellt:

30 7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(3-(N-morpholino)propyl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 68%, gelbliches Öl;

7.4. Synthesebeispiele zu Stufe VII, Methodik 4:

35 **7.4.a. Sulfidbildung**

3-(2-(2-Hydroxyethylmercapto)ethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin

Zu einer Lösung von 0,56 g KOH in 80 ml Ethanol werden langsam 2,25 g 3-(2-Jodethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin gegeben. Unter Rühren werden anschließend 0,32 ml 2-Mercaptoethanol zugetropft und der Ansatz wird 2 Stunden

- zum Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert, der verbleibende Rückstand in 28 ml 2 N HCl (aq.) aufgenommen und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösemittels im Vakuum verbleiben 2,1 g eines
- 5 hellbraunen Öls, welches zur Reinigung an Kieselgel chromatographiert wird (Dichlormethan:Methanol 97:3). Ausbeute: 1,23 g (61%), weißes Öl;

In Analogie zu vorstehend genanntem Verfahren wurde u.a. hergestellt:

8-(tert.-Butyl)-3-(2-(2-hydroxyethylmercapto)ethyl)-1-n-propyl-xanthin

- 10 Ausbeute: 69%, farbloses Öl;

7.4.b. Sulfonbildung

3-(2-(2-Hydroxyethylsulfonyl)ethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin

- 2,9 g neutrales Aluminiumoxid werden mit 0,58 ml Wasser versetzt und solange
- 15 geschüttelt, bis ein feines Pulver entsteht. Anschließend werden 40 ml Dichlormethan, 5,27 g Oxon [= 2KHSO₅ x KHSO₄ x K₂HSO₄] und eine Lösung aus 1,23 g 3-(2-(2-Hydroxyethylmercapto)ethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin zugesetzt und die erhaltene Mischung wird 1,5 Stunden bis zum Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz nach Abkühlen filtriert, die abgetrennten Feststoffe
- 20 werden mit 300 ml Dichlormethan/Methanol (1:1) gründlich nachgewaschen und das erhaltene Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Der verbleibende Rückstand (1,46 g) wird mit Ether verrieben und anschließend über eine Kieselgelsäule chromatographiert (Dichlormethan:Methanol 19:1).

Ausbeute: 1,13 g (87%), farblose Kristalle; Schmp.: 220-222°C;

25

In Analogie zu vorstehend genanntem Verfahren wurde u.a. hergestellt:

8-(tert.-Butyl)-3-(2-(2-hydroxyethylsulfonyl)ethyl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 19%, farblose Kristalle; Schmp.: 172-173°C;

- 30 3-(2-(2-Hydroxyethylsulfonyl)ethyl)-8-(1(R)-2-endo-norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
Ausbeute: 53%, farblose Kristalle; Schmp.: 182-184°C;

7.4.c. Acylierung

3-(2-(2-Acetyloxyethylsulfonyl)ethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin

- 35 750 mg 3-(2-(2-Hydroxyethylsulfonyl)ethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin werden in 20 ml Dichlormethan suspendiert, mit 0,24 g Dimethylaminopyridin versetzt und auf 5°C abgekühlt. Bei 5-7°C werden tropfenweise 0,13 ml Acetylchlorid zuge tropft. Nach einer weiteren Stunde bei konstanter Temperatur wird nach

- Erwärmen auf Raumtemperatur noch eine Stunde nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz zweimal mit Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösemittels im Vakuum verbleiben 0,8 g des Rohprodukts, welches zur Reinigung an Kieselgel chromatographiert wird (Dichlormethan:Methanol 97:3).
- 5 Ausbeute: 500 mg (60%), weiße Kristalle; Schmp.: 185-187°C;

In Analogie zu vorstehend genanntem Verfahren wurde u.a. hergestellt:

3-(2-(2-Acetyloxyethylsulfonyl)ethyl)-8-(tert.-butyl)-1-n-propyl-xanthin

- 10 Ausbeute: 60%, farblose Kristalle; Schmp.: 170°C;

3-(2-(2-Acetyloxyethylsulfonyl)ethyl)-8-(1(R)-2-endo-norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 38%, farblose Kristalle; Schmp.: 164-167°C;

15

7.5. Synthesebeispiele zu Stufe VII, Methodik 5:

7.5.a. Alkylierung

7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(2-methoxycarbonyl)ethyl)-1-n-propyl-xanthin

- 20 5,0 g (14,7 mmol) 7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-1-n-propyl-xanthin werden in 200 ml Dimethylformamid gelöst. Nach Zugabe von 5,36 g K_2CO_3 werden 19,6 mmol 3-Methansulfonyl-propionsäuremethylester bei Raumtemperatur zugegeben und anschließend auf 90-100°C erhitzt. Nach ca. 20 Stunden bei konstanter Temperatur wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand in
- 25 Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das zurückbleibende Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan:Methanol 97:3) gereinigt.
- 3 Ausbeute: 4,6 g (73%), gelbes Öl;

30

7.5.b. Derivatisierung

7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(2-carboxyethyl)-1-n-propyl-xanthin

- 4,6 g (10,8 mmol) 7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(2-methoxycarbonyl)ethyl)-1-n-propyl-xanthin werden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst und nacheinander unter Rühren mit
- 35 120 ml Wasser und 3,24 g $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ versetzt. Nach ca. 16 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz auf etwa 5°C abgekühlt und mit 2N HCl (aq.) auf pH 5 eingestellt. Das organische Lösemittel wird im Vakuum weitestgehend abdestilliert und die zurückbleibende wässrige Phase 2 mal mit je 150 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und

das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Das zurückbleibende Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan:Methanol 90:10) gereinigt.

Ausbeute: 3,1 g (88%), amorpher Feststoff;

- 5 7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)carbonylethyl)-1-n-propyl-xanthin
0,7 g (1,7 mmol) 7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(2-carboxyethyl)-1-n-propyl-xanthin
werden in 20 ml Dimethylformamid aufgenommen und nacheinander mit 0,19 ml
N-Methylpiperazin und 0,31 ml N-Ethyl-diisopropylamin versetzt. Bei
Raumtemperatur werden anschließend 0,54 g TBTU (2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-
10 1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat) hinzugegeben. Nach ca. 2 Stunden
Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz im Vakuum eingengt und der
verbleibende Rückstand in 100 ml Dichlormethan aufgenommen. Die organische
Phase wird nacheinander mit Wasser (50 ml) und ges. NaCl-Lösung (50 ml aq.)
gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum
15 abdestilliert. Ausbeute: 0,8 g (95%), gelbes Öl;

7.6. Hydrogenolyse von N-Benzylschutzgruppen

20 **Allgemeine Arbeitsvorschrift A:**

3,3 mmol N-Benzylverbindung werden in 80 ml Methanol gelöst und nacheinander
mit 52 mmol Ammoniumformiat und 1,32 g Pearlman-Katalysator versetzt. Nach
beendeter Zugabe wird der Ansatz bis zum vollständigen Umsatz bis zum Rückfluß
erhitzt und heiß über Kieselgur abgesaugt. Das erhaltene Filtrat wird bis zur

- 25 Trockene eingengt und der Rückstand, falls erforderlich, durch Kristallisation oder
Chromatographie gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift B:

- 0,01 Mol N-Benzylverbindung werden zusammen mit 0,5 g Palladium auf Aktivkohle
30 oder Pearlman-Katalysator in Methanol, Tetrahydrofuran oder in Eisessig unter
Druck und gegebenenfalls bei erhöhter Temperatur bis zum vollständigen Umsatz
hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert, das Filtrat bis zur Trockene
eingengt und der Rückstand, falls erforderlich, durch Kristallisation oder
Chromatographie gereinigt.

35

Nach diesen Verfahren wurden u. a. die folgenden Verbindungen erhalten:

3-(2-Acetamidoethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 80 %; weiße Kristalle; Schmp.: 241-244°C; Methode A;

Edukt: 3-(2-Acetamidoethyl)-7-benzyl-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin;

5 3-(2-Acetamidoethyl)-8-(tert.-butyl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 99 %; weiße Kristalle; Schmp.: 194-195°C; Methode A;

Edukt: 3-(2-Acetamidoethyl)-7-benzyl-8-(tert.-butyl)-1-n-propyl-xanthin;

3-(2-(N-Acetyl-N-methylamino)ethyl)-8-(tert.-butyl)-1-n-propyl-xanthin

10 Ausbeute: 61 %; weiße Kristalle; Schmp.: 149-152°C; Methode A;

Edukt: 3-(2-(N-Acetyl-N-methylamino)ethyl)-7-benzyl-8-(tert.-butyl)-1-n-propyl-xanthin;

3-(2-Carbamoylethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin

15 Ausbeute: 89 %; weiße Kristalle; Schmp.: 260-261°C; Methode A;

Edukt: 7-Benzyl-3-(2-carbamoylethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin;

8-(tert.-Butyl)-3-(2-Carbamoylethyl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 82 %; weiße Kristalle; Schmp.: 233-234°C; Methode A;

20 Edukt: 7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(2-carbamoylethyl)-1-n-propyl-xanthin;

3-(2-Carbamoylethyl)-8-(1(R)-2-endo-norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 72 %; weiße Kristalle; Schmp.: 249-251°C; Methode A;

25 Edukt: 7-benzyl-3-(2-carbamoylethyl)-8-(1(R)-2-endo-norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin;

8-(tert.-Butyl)-3-(2-hydroxyethyl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 89 %; amorpher, farbloser Feststoff; Methode A;

30 Edukt: 7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(2-hydroxyethyl)-1-n-propyl-xanthin;

8-(tert.-butyl)-3-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)carbonylethyl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 72 %; farbloser Feststoff; Schmp.: 161-163°C; Methode A;

Edukt: 7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)carbonylethyl)-1-n-propyl-xanthin;

35

8-(tert.-butyl)-3-(2-N-morpholinocarbonylethyl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 65 %; farbloser Feststoff; Schmp.: 135-137°C; Methode A;

Edukt: 7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(2-(N-morpholino)carbonylethyl)-1-n-propyl-xanthin;

8-(tert.-butyl)-3-(2-N,N-dimethylaminocarbonylethyl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 83 %; farbloser Feststoff; Schmp.: 176-178°C; Methode A;

Edukt: 7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(2-N,N-dimethylaminocarbonylethyl)-1-n-propyl-xanthin;

5

3-(2-Hydroxyethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 40 %; amorpher, farbloser Feststoff; Methode B;

Edukt: 7-Benzyl-3-(2-hydroxyethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin;

10 3-(3-(N-Morpholino)propyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 59 %; farblose Kristalle; Schmp.: 206-207°C; Methode B;

Edukt: 7-Benzyl-3-(3-(N-morpholino)propyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin;

8-(tert.-Butyl)-3-(3-(N-morpholino)propyl)-1-n-propyl-xanthin15

Ausbeute: 61 %; farblose Kristalle; Schmp.: 172-173°C; Methode B;

Edukt: 7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(3-(N-morpholino)propyl)-1-n-propyl-xanthin;

Gemäß den zuvor beschriebenen Verfahren oder in Anlehnung an Analogieverfahren können die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit R^1 =n-Propyl und R^4 oder R^5 =Wasserstoff hergestellt werden:

5

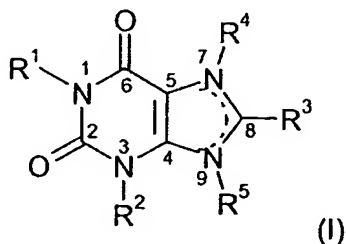


Tabelle 1:

Nr.	-R ²	-R ³	Chemische Bezeichnung
1	-(CH ₂) ₂ -SO ₂ -(CH ₂) ₂ OAc	-tert.-Butyl	3-(2-(2-Acetyloxyethyl)-sulfonyl-ethyl)-8-(tert.-butyl)-1-n-propyl-xanthin
2	-(CH ₂) ₂ -SO ₂ -(CH ₂) ₂ OH	-tert.-Butyl	8-(tert.-Butyl)-3-(2-(2-hydroxyethyl)-sulfonylethyl)-1-n-propyl-xanthin
3	-(CH ₂) ₂ -CONH ₂	-tert.-Butyl	8-(tert.-Butyl)-3-(2-carbamoylethyl)-1-n-propyl-xanthin
4	-(CH ₂) ₂ -NHAc	-tert.-Butyl	3-(2-Acetamidoethyl)-8-(tert.-butyl)-1-n-propyl-xanthin
5		-tert.-Butyl	8-(tert.-Butyl)-3-(3-(N-morpholino)propyl)-1-n-propyl-xanthin
6		-tert.-Butyl	8-(tert.-Butyl)-3-(2-(N-acetyl-N-methyl)aminoethyl)-1-n-propyl-xanthin
7		-tert.-Butyl	8-(tert.-Butyl)-3-(2-(N-isopropionyl-N-methyl)aminoethyl)-1-n-propyl-xanthin
8		-tert.-Butyl	8-(tert.-Butyl)-3-(2-(N-isopropionyl)-aminoethyl)-1-n-propyl-xanthin

Nr.	-R ²	-R ³	Chemische Bezeichnung
9		-tert.-Butyl	8-(tert.-Butyl)-3-(2-(N-morpholino)carbonylethyl)-1-n-propyl-xanthin
10		-tert.-Butyl	8-(tert.-Butyl)-3-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)carbonylethyl)-1-n-propyl-xanthin
11		-tert.-Butyl	8-(tert.-Butyl)-3-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl)-1-n-propyl-xanthin
12		-tert.-Butyl	8-(tert.-Butyl)-3-(2-(N,N-dimethylamino)carbonylethyl)-1-n-propyl-xanthin
13		-tert.-Butyl	8-(tert.-Butyl)-3-(2-(4-pyridyl)ethyl)-1-n-propyl-xanthin
14	-(CH ₂) ₂ -SO ₂ -(CH ₂) ₂ OAc		3-(2-(2-Acetyloxyethyl)-sulfonyl-ethyl)-8-(1(R)-2-endo-5-norbornen-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
15	-(CH ₂) ₂ -SO ₂ -(CH ₂) ₂ OH		3-(2-(2-Hydroxyethyl)-sulfonyl-ethyl)-8-(1(R)-2-endo-5-norbornen-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
16	-(CH ₂) ₂ -CONH ₂		3-(2-Carbamoyl-ethyl)-8-(1(R)-2-endo-5-norbornen-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
17	-(CH ₂) ₂ -NHAc		3-(2-Acetamidoethyl)-8-(1(R)-2-endo-5-norbornen-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
18			3-(3-N-Morpholinopropyl)-8-(1(R)-2-endo-5-norbornen-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
19			3-(2-(N-Acetyl-N-methylamino)-ethyl)-8-(1(R)-2-endo-5-norbornen-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
20			3-(2-(N-Isopropionyl-N-methylamino)-ethyl)-8-(1(R)-2-endo-5-norbornen-2-yl)-1-n-propyl-xanthin

Nr.	-R ²	-R ³	Chemische Bezeichnung
21			3-(2-(N-Isopropionyl)aminoethyl)-8-(1(R)-2-endo-5-norbornen-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
22			3-(2-(N-Morpholino)carbonyl-ethyl)-8-(1(R)-2-endo-5-norbornen-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
23			3-(2-(4-Methylpiperazin-1-yl)carbonyl-ethyl)-8-(1(R)-2-endo-5-norbornen-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
24			3-(3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propyl)-8-(1(R)-2-endo-5-norbornen-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
25			3-(2-(N,N-Dimethyl-amino)carbonyl-ethyl)-8-(1(R)-2-endo-5-norbornen-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
26			8-(1(R)-2-endo-5-Norbornen-2-yl)-3-(2-(4-pyridyl)ethyl)-1-n-propyl-xanthin
27	-(CH ₂) ₂ -SO ₂ -(CH ₂) ₂ OAc		3-(2-(2-Acetyloxyethyl)sulfonyl-ethyl)-8-(1(R)-2-endo-norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
28	-(CH ₂) ₂ -SO ₂ -(CH ₂) ₂ OH		3-(2-(2-Hydroxyethyl)sulfonyl-ethyl)-8-(1(R)-2-endo-norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
29	-(CH ₂) ₂ -CONH ₂		3-(2-Carbamoyl-ethyl)-8-(1(R)-2-endo-norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
30	-(CH ₂) ₂ -NHAc		3-(2-Acetamidoethyl)-8-(1(R)-2-endo-norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
31			3-(3-N-Morpholinopropyl)-8-(1(R)-2-endo-norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
32			3-(2-(N-Acetyl-N-methyl)amino-ethyl)-8-(1(R)-2-endo-norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin

Nr.	-R ²	-R ³	Chemische Bezeichnung
33			3-(2-(N-Isopropionyl-N-methyl)aminoethyl)-8-(1(R)-2- <i>endo</i> -norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
34			3-(2-N-Isopropionylaminoethyl)-8-(1(R)-2- <i>endo</i> -norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
35			3-(2-(N-Morpholinocarbonyl)ethyl)-8-(1(R)-2- <i>endo</i> -norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
36			3-(2-(4-Methylpiperazin-1-yl-carbonyl)ethyl)-8-(1(R)-2- <i>endo</i> -norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
37			3-(3-(4-Methylpiperazin-1-yl)-propyl)-8-(1(R)-2- <i>endo</i> -norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
38			3-(2-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-ethyl)-8-(1(R)-2- <i>endo</i> -norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
39			8-(1(R)-2- <i>endo</i> -Norbornan-2-yl)-1-n-propyl-3-(2-(4-pyridyl)ethyl)-xanthin
40	-(CH ₂) ₂ -SO ₂ -(CH ₂) ₂ OAc		3-(2-(2-Acetyloxyethyl)sulfonyl)ethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin
41	-(CH ₂) ₂ -SO ₂ -(CH ₂) ₂ OH		3-(2-(2-Hydroxyethyl)sulfonyl)ethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin
42	-(CH ₂) ₂ -CONH ₂		3-(2-Carbamoyl)ethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin
43	-(CH ₂) ₂ -NHAc		3-(2-(2-Acetamidoethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin
44			3-(3-(N-Morpholinopropyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin
45			3-(2-(N-Acetyl-N-methyl)aminoethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin

Nr.	-R ²	-R ³	Chemische Bezeichnung
46			3-(2-(N-Isopropionyl-N-methyl)aminoethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin
47			3-(2-(N-Isopropionyl)aminoethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin
48			3-(2-(N-Morpholino)carbonyl)ethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin
49			3-(2-(4-Methylpiperazin-1-yl)carbonyl)ethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin
50			3-(3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin
51			3-(2-(N,N-Dimethylamino)carbonyl)ethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin
52			8-(1-Noradamantyl)-1-n-propyl-3-(2-(4-pyridyl)ethyl)-xanthin

Die Strukturen von Verbindungen (I) nach Tabelle 1 sind durch

- 5 NMR-Spektroskopie bestätigt worden. Im Folgenden sind NMR-spektroskopische Daten ausgewählter Verbindungen zusammengefaßt:

Beispiel (1)

- 10 ¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 12.2 (1H, s, broad, NH); 4.64, 4.55 (4H, 2m, OCH₂, NCH₂CH₂CH₃); 3.99 (2H, m, NCH₂); 3.59 (4H, m, -CH₂-SO₂-CH₂-); 2.09 (3H, s, CH₃C=O); 1.69 (2H, m, NCH₂CH₂CH₃); 1.48 (9H, s, t-Butyl); 0.86 (3H, t, J=6.5Hz, NCH₂CH₂CH₃).

Beispiel (3)

- 15 ¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 12.95 (1H, s, broad, NH); 7.38, 6.89 (2H, 2s, broad, CONH₂); 4.15 (2H, m, NCH₂CH₂CH₃); 3.82 (2H, t, J=6.0Hz,

NCH₂CH₂CONH₂); 2.50 (2H, t, J=6.0Hz, NCH₂CH₂CONH₂); 1.55 (2H, m, NCH₂CH₂CH₃); 1.33 (9H, s, t-Butyl); 0.86 (3H, t, J=6.5Hz, NCH₂CH₂CH₃).

Beispiel (6)

- 5 ¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.0 (1H, s, broad, NH); 4.14 (2H, m, NCH₂CH₂CH₃); 3.83 (2H, m, NCH₂-); 3.63 (2H, m, NHCH₂-); 2.81, 2.98 (3H, 2s, N-CH₃); 1.83, 1.69, (3H, 2s, CH₃C=O); 1.52 (2H, m, NCH₂CH₂CH₃); 1.36, 1.35 (9H, 2s, t-Butyl); 0.87 (3H, t, J=7.5Hz, NCH₂CH₂CH₃).

10 Beispiel (7)

¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 12.8 (1H, s, broad, NH); 4.11 (2H, m, NCH₂CH₂CH₃); 3.82 (2H, m, NCH₂-); 3.65 (2H, m, NCH₂-); 3.02, 2.83 (3H, 2s, NCH₃); 2.55 (1H, m, CHC=O); 1.56 (2H, m, NCH₂CH₂CH₃); 1.33 (9H, s, t-Butyl); 0.87 (3H, t, J=7.5Hz, NCH₂CH₂CH₃); 0.81, 0.66 (6H, 2d, J=6Hz, -CH(CH₃)₂).

15

Beispiel (8)

- ¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 12.9 (1H, s, broad, NH); 7.7 (1H, t, J=6.0Hz, NH); 4.03 (2H, m, NCH₂CH₂CH₃); 3.82 (2H, m, NCH₂-); 3.40 (2H, m, NHCH₂-); 2.15 (1H, m, CHC=O); 1.56 (2H, m, NCH₂CH₂CH₃); 1.32 (9H, s, t-Butyl);
20 0.85 (9H, m, NCH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂).

Beispiel (9)

- ¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.0 (1H, s, broad, NH); 4.18 (2H, m, NCH₂CH₂CH₃); 3.83 (2H, m, NCH₂-); 3.53 (8H, m, Morpholin-H); 2.73 (2H, m, CH₂C=O); 1.56 (2H, m, NCH₂CH₂CH₃); 1.34 (9H, s, t-Butyl); 0.86 (3H, t, J=7.5Hz, NCH₂CH₂CH₃).

Beispiel (10)

- ¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.0 (1H, s, broad, NH); 4.16 (2H, m, NCH₂CH₂CH₃); 3.83 (2H, m, NCH₂-); 3.47, 2.72 (8H, m, Piperazin-H); 2.25 (2H, m, CH₂C=O); 2.17 (3H, s, NCH₃); 1.55 (2H, m, NCH₂CH₂CH₃); 1.34 (9H, s, t-Butyl); 0.86 (3H, t, J=7.5Hz, NCH₂CH₂CH₃).

Beispiel (11)

- 35 ¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.0 (1H, s, broad, NH); 4.17 (2H, m, NCH₂CH₂CH₃); 3.83 (2H, m, NCH₂-); 2.99, 2.79 (6H, 2s, N(CH₃)₂); 2.71 (2H, m, CH₂C=O); 1.56 (2H, m, NCH₂CH₂CH₃); 1.34 (9H, s, t-Butyl); 0.87 (3H, t, J=7.5Hz, NCH₂CH₂CH₃).

Beispiel (12)

¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 12.9 (1H, s, broad, NH); 8.38, 7.17 (4H, 2m, 4-Pyridyl); 4.26 (2H, m, NCH₂CH₂CH₃); 3.81 (2H, m, NCH₂-); 3.02 (2H, m, -CH₂-pyridyl); 1.51 (2H, m, NCH₂CH₂CH₃); 1.29 (9H, s, t-Butyl); 0.83 (3H, t, J=7.5Hz, NCH₂CH₂CH₃).

Beispiel (25)

¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.2 (1H, s, broad, NH); 4.45, 4.35 (4H, 2m, OCH₂, NCH₂CH₂CH₃); 3.83 (2H, m, NCH₂); 3.62 (4H, m, -CH₂-SO₂-CH₂-); 3.22 - 0.95 (11H, m, Norbornanyl); 2.01 (3H, s, CH₃C=O); 1.61 (2H, m, NCH₂CH₂CH₃); 0.86 (3H, t, J=7.5Hz, NCH₂CH₂CH₃).

Beispiel (26)

¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.1 (1H, s, broad, NH); 5.17 (1H, s, broad, OH); 4.45 (2H, 2m, OCH₂); 3.80 (4H, 2m, 2xNCH₂); 3.56, 3.42 (4H, 2m, -CH₂-SO₂-CH₂-); 3.22 - 0.95 (11H, m, Norbornanyl); 1.62 (2H, m, NCH₂CH₂CH₃); 0.86 (3H, t, J=7.5Hz, NCH₂CH₂CH₃).

Beispiel (27)

¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.05 (1H, s, broad, NH); 7.38, 6.87 (2H, 2s, broad, CONH₂); 4.17 (2H, m, NCH₂CH₂CH₃); 3.82 (2H, t, J=6.0Hz, NCH₂CH₂CONH₂); 3.20 (1H, m, C^{*}H); 2.50 (2H, t, J=6.0Hz, NCH₂CH₂CONH₂); 1.56 (2H, m, NCH₂CH₂CH₃); 2.62 - 0.95 (10H, m, Norbornanyl-H); 0.86 (3H, t, J=6.5Hz, NCH₂CH₂CH₃).

Beispiel (37)

¹H-NMR (250 MHz; CDCl₃): δ [ppm] = 11.35 (1H, s, broad, NH); 4.63 (2H, t, J=6.0Hz, -CH₂-OH); 4.56 (2H, m, NCH₂CH₂CH₃); 4.00 (2H, m, NCH₂CH₂SO₂-); 3.57 (4H, t, J=6.0Hz, -CH₂-SO₂-CH₂-); 2.81 - 1.67 (13H, m, Noradamantyl-H); 2.09 (3H, s, -COCH₃); 1.70 (2H, m, NCH₂CH₂CH₃); 0.95 (3H, t, J=6.5Hz, NCH₂CH₂CH₃).

Beispiel (38)

¹H-NMR (250 MHz; CDCl₃): δ [ppm] = 11.20 (1H, s, broad, NH); 4.62 (2H, t, J=6.0Hz, -CH₂-OH); 4.15 (2H, m, NCH₂CH₂CH₃); 3.96 (2H, m, NCH₂CH₂SO₂-); 3.80 (1H, t, J=6.0Hz, -OH); 3.70 (2H, t, J=6.0Hz, HO-CH₂CH₂SO₂-); 3.44 (2H, m, NCH₂CH₂SO₂-); 2.71 (2H, m, NCH₂CH₂CH₃); 2.81 - 1.67 (13H, m, Noradamantyl-H); 0.96 (3H, t, J=6.5Hz, NCH₂CH₂CH₃).

Beispiel (39)

¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.06 (1H, s, broad, NH); 7.38, 6.89 (2H, 2s, broad, CONH₂); 4.14 (2H, m, NCH₂CH₂CH₃); 3.83 (2H, t, J=6.0Hz, NCH₂CH₂CONH₂); 2.50 (2H, t, J=6.0Hz, NCH₂CH₂CONH₂); 2.66 - 1.57 (13H, m, Noradamantyl-H); 0.86 (3H, t, J=6.5Hz, NCH₂CH₂CH₃).

Beispiel (40)

¹H-NMR (250 MHz; DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.00 (1H, s, broad, NH); 7.83 (1H, t, J=4.5Hz, NHAc); 4.02 (2H, m, NCH₂CH₂CH₃); 3.83 (2H, t, J=6.0Hz, NCH₂CH₂NHAc); 3.17 (2H, m, NCH₂CH₂NHAc); 1.63 (3H, s, NHCOCH₃); 1.52 (2H, m, NCH₂CH₂CH₃); 2.62 - 1.58 (13H, m, Noradamantyl-H); 0.87 (3H, t, J=6.5Hz, NCH₂CH₂CH₃).

- 15 In Tabelle 2 sind die für einige erfindungsgemäße Verbindungen erhaltenen Rezeptorbindungswerte zusammengefaßt.

Tabelle 2:

Beispiel-Nr.:	K _i A ₁ [nM]	K _i A ₂ [nM]	K _i A ₂ / K _i A ₁ [nM]
3	15.8	2330	147
27	12	1780	148
28	9.4	4670	496
29	3.1	1445	466
41	8.7	2020	230
42	3.0	741	247

20^a

- Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchezucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose

Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

- Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten
- 5 hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus
- 10 mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

- Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder
- 15 Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

- 20 Injektionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen abgefüllt.

- 25 Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in
- 30 Gelatinekapseln einkapselt.

- Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

- 35 Eine therapeutisch wirksame Tagesdosis beträgt zwischen 1 und 800 mg, bevorzugt 10 - 300 mg pro Erwachsener.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

	A)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
5		Wirkstoff	100 mg
		Milchzucker	140 mg
		Maisstärke	240 mg
		Polyvinylpyrrolidon	15 mg
		Magnesiumstearat	<u>5 mg</u>
10			500 mg

Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet.

- 15 Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

	B)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
20		Wirkstoff	80 mg
		Maisstärke	190 mg
		Milchzucker	55 mg
		Mikrokristalline Cellulose	35 mg
		Polyvinylpyrrolidon	15 mg
25		Natrium-carboxymethylstärke	23 mg
		Magnesiumstearat	<u>2 mg</u>
			400 mg

- Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natrium-carboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

5	C)	<u>Dragées</u>	<u>pro Dragée</u>
		Wirkstoff	5 mg
		Maisstärke	41,5 mg
		Milchzucker	30 mg
		Polyvinylpyrrolidon	3 mg
		Magnesiumstearat	<u>0,5 mg</u>
			80 mg

Der Wirkstoff, Maisstärke, Milchzucker und Polyvinylpyrrolidon werden gut
 10 gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse drückt man durch ein Sieb
 mit 1 mm-Maschenweite, trocknet bei ca. 45°C und schlägt das Granulat
 anschließend durch dasselbe Sieb. Nach dem Zumischen von Magnesiumstearat
 werden auf einer Tablettiemaschine gewölbte Dragéekerne mit einem
 Durchmesser von 6 mm gepreßt. Die so hergestellten Dragéekerne werden auf
 15 bekannte Weise mit einer Schicht überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und
 Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Wachs poliert.

20	D)	<u>Kapseln</u>	<u>pro Kapsel</u>
		Wirkstoff	50 mg
		Maisstärke	268,5 mg
		Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
			320 mg

Substanz und Maisstärke werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die
 25 feuchte Masse wird gesiebt und getrocknet. Das trockene Granulat wird gesiebt
 und mit Magnesiumstearat gemischt. Die Endmischung wird in
 Hartgelatine kapseln Größe 1 abgefüllt.

30	E)	<u>Ampullenlösung</u>	
		Wirkstoff	50 mg
		Natriumchlorid	50 mg
		Aqua pro inj.	5 ml

Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 bis 6,5 in Wasser
 35 gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. die erhaltene Lösung wird
 pyrogenfrei filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen
 abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen
 enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff.

52

F) Suppositorien

Wirkstoff	50 mg
Adeps solidus	<u>1650 mg</u>
	1700 mg

5

Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

10 G) orale Suspension

Wirkstoff	50 mg
Hydroxyethylcellulose	50 mg
Sorbinsäure	5 mg
Sorbit (70%ig)	600 mg
15 Glycerin	200 mg
Aroma	15 mg
Wasser ad	5 ml

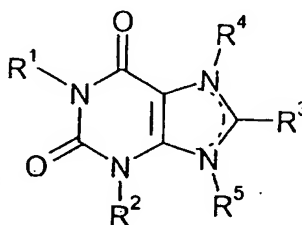
Destilliertes Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren

20 Hydroxyethylcellulose gelöst. Nach Zugabe von Sorbitlösung und Glycerin wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Bei Raumtemperatur werden Sorbinsäure, Aroma und Substanz zugegeben. Zur Entlüftung der Suspension wird unter Rühren evakuiert.

25

Patentansprüche

1) Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I)

wobei die gestrichelte Linie zwischen den Stickstoffatomen der allgemeinen Formel (I) die Existenz einer Doppelbindung in einer von zwei möglichen Positionen beschreibt, sodaß die Reste R⁴ und R⁵ nicht gleichzeitig vorhanden sein können und

worin R¹ nicht gleichzeitig die Bedeutung von R² aufweisen kann und die Reste R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ wie folgt definiert sind:

R¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl oder C₃-C₆-Alkynyl;

R² ein C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₆-Alkenyl- oder C₃-C₆-Alkynyl-Rest, der durch -OR⁶, -SO₂R⁶, -OCOR⁹, -COOR⁹, -NR⁷R⁸, -OCH₂CH₂-NR⁷R⁸, -CONR⁷R⁸, -OCH₂-CONR⁷R⁸ oder -OCH₂CH₂-CONR⁷R⁸ substituiert ist;

R² ein C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₆-Alkenyl- oder C₃-C₆-Alkynyl-Rest, der durch einen C-verknüpften 5 oder 6 gliedrigen heterocyclischen Ring substituiert ist, der 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten und gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann;

R³ C₁-C₆-Alkyl, das durch OH substituiert sein kann, oder gegebenenfalls durch Methyl oder OH substituiertes Norbornanyl, Norbornenyl, Adamantyl oder Noradamantyl;

R⁴ oder R⁵ Wasserstoff, Benzyl oder ein-, zwei- oder dreifach durch Methoxy substituiertes Benzyl;

R⁶ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl oder C₁-C₄-Alkyl, das durch -OR⁹ oder

-OCOR⁹ substituiert sein kann;

R⁷ Wasserstoff, -SO₂R⁶, C₁-C₄-Alkyl, -COR⁹ oder -COOR⁹;

5 R⁸ Wasserstoff, -SO₂R⁶, C₁-C₄-Alkyl, -COR⁹ oder -COOR⁹

oder

10 R⁷ und R⁸ bilden gemeinsam mit dem Stickstoff einen 5 oder 6
gliedrigen Ring, der als weiteres Heteroatom Sauerstoff oder Stickstoff
enthalten und gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl oder Benzyl substituiert
sein kann;

R⁹ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl

15 bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer
Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie
gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen
Säureadditionssalze.

20 2) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1,
worin

R¹ C₁-C₆-Alkyl, Allyl oder Propargyl;

25 R² ein C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₆-Alkenyl- oder C₃-C₆-Alkynyl-Rest, der durch
-OR⁶, -SO₂R⁶, -OCOR⁹, -COOR⁹, -NR⁷R⁸, -OCH₂CH₂-NR⁷R⁸,
-CONR⁷R⁸, -OCH₂-CONR⁷R⁸ oder -OCH₂CH₂-CONR⁷R⁸ substituiert
ist;

30 R² ein C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₆-Alkenyl- oder C₃-C₆-Alkynyl-Rest, der durch
einen C-verknüpften 5 oder 6 gliedrigen heterocyclischen Ring
substituiert ist, der 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome ausgewählt aus der
Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls
durch C₁-C₄-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann;

35 R³ C₁-C₆-Alkyl, das durch OH substituiert sein kann, oder gegebenenfalls
durch Methyl oder OH substituiertes Norbornanyl, Norbornenyl,
Adamantyl oder Noradamantyl;

- R⁴ oder R⁵ Wasserstoff, Benzyl oder ein-, zwei- oder dreifach durch Methoxy substituiertes Benzyl;
- 5 R⁶ C₁-C₄-Alkyl, das durch -OR⁹ oder -OCOR⁹ substituiert sein kann;
- R⁷ Wasserstoff, -SO₂R⁶, C₁-C₄-Alkyl, -COR⁹ oder -COOR⁹;
- R⁸ Wasserstoff, -SO₂R⁶, C₁-C₄-Alkyl, -COR⁹ oder -COOR⁹
- 10 oder
- R⁷ und R⁸ bilden gemeinsam mit dem Stickstoff einen 5 oder 6 gliedrigen Ring, der als weiteres Heteroatom Sauerstoff oder Stickstoff enthalten und gegebenenfalls durch C₁-C₃-Alkyl oder Benzyl substituiert
- 15 sein kann;
- R⁹ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl
- 20 bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.
- 3) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 oder 2,
- 25 worin
- R¹ C₁-C₄-Alkyl;
- * R² C₁-C₄-Alkyl, das durch -OR⁶, -SO₂R⁶, -OCOR⁹, -COOR⁹, -NR⁷R⁸,
 30 -OCH₂CH₂-NR⁷R⁸, -CONR⁷R⁸, -OCH₂-CONR⁷R⁸ oder
 -OCH₂CH₂-CONR⁷R⁸ substituiert ist;
- R² C₁-C₄-Alkyl, das durch einen C-verknüpften 5 oder 6 gliedrigen heterocyclischen Ring substituiert ist, der 1, 2 oder 3 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl oder Benzyl substituiert sein
- 35 kann;

- R³ C₁-C₄-Alkyl, das durch OH substituiert sein kann oder gegebenenfalls durch Methyl oder OH substituiertes Norbornanyl, Norbornenyl, Adamantyl oder Noradamantyl;
- 5 R⁴ oder R⁵ Wasserstoff, Benzyl oder ein-, zwei- oder dreifach durch Methoxy substituiertes Benzyl;
- R⁶ C₁-C₄-Alkyl, das durch -OR⁹ oder -OCOR⁹ substituiert sein kann;
- 10 R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, -COR⁹ oder -COOR⁹;
- R⁸ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, -COR⁹ oder -COOR⁹
- oder
- 15 R⁷ und R⁸ bilden gemeinsam mit dem Stickstoff einen 5 oder 6 gliedrigen Ring, der als weiteres Heteroatom Sauerstoff oder Stickstoff enthalten und gegebenenfalls durch C₁-C₃-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann;
- 20 R⁹ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl
- bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.
- 25
- 4) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, worin
- 30 R¹ C₁-C₄-Alkyl;
- R² C₁-C₄-Alkyl, das durch -OR⁶, -SO₂R⁶, -OCOR⁹, -COOR⁹, -NR⁷R⁸, -OCH₂CH₂-NR⁷R⁸, -CONR⁷R⁸, -OCH₂-CONR⁷R⁸ oder -OCH₂CH₂-CONR⁷R⁸ substituiert ist;
- 35 R² C₁-C₄-Alkyl, das durch einen C-verknüpften 5 oder 6 gliedrigen heterocyclischen Ring substituiert ist, der ein oder zwei Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält

57

und gegebenenfalls durch C₁-C₃-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann;

5 R³ ein iso-Butyl- oder tert.-Butyl-Rest, Norbornanyl, Norbornenyl, Adamantyl oder Noradamantyl;

R⁴ oder R⁵ Wasserstoff;

10 R⁶ C₁-C₄-Alkyl, das durch -OR⁹ oder -OCOR⁹ substituiert sein kann;

R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, -COR⁹ oder -COOR⁹;

R⁸ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, -COR⁹ oder -COOR⁹

15 oder
R⁷ und R⁸ bilden gemeinsam mit dem Stickstoff einen 5 oder 6 gliedrigen Ring, der als weiteres Heteroatom Sauerstoff oder Stickstoff enthalten und gegebenenfalls durch C₁-C₃-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann;

20 R⁹ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl
bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen
25 Säureadditionssalze.

5) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, worin

30 R¹ Methyl, Ethyl oder Propyl;

R² ein Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butyl-Rest, der durch -SO₂R⁶, -NR⁷R⁸ oder -CONR⁷R⁸ substituiert ist;

35 R² ein Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butyl-Rest, der durch einen C-verknüpften 5 oder 6 gliedrigen heterocyclischen Ring substituiert ist, der

58

ein oder zwei Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält;

- 5 R³ tert.-Butyl, Norbornanyl, Norbornenyl oder Noradamantyl;
- R⁴ oder R⁵ Wasserstoff;
- R⁶ gegebenenfalls durch -OR⁹ oder -OCOR⁹ substituiertes Methyl, Ethyl
10 oder Propyl;
- R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, -COR⁹;
- R⁸ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, -COR⁹
- 15 oder
 R⁷ und R⁸ bilden gemeinsam mit dem Stickstoff einen 5 oder 6
 gliedrigen Ring, der als weiteres Heteroatom Sauerstoff oder Stickstoff
 enthalten und gegebenenfalls durch Methyl oder Benzyl substituiert sein
 kann;
- 20 R⁹ Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Propyl
 bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer
 Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie
 gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen
25 Säureadditionssalze.

- 6) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, worin

R¹ Propyl;

5

R² ein Methyl-, Ethyl- oder Propyl-Rest, der durch -SO₂-CH₂-CH₂-OR⁹,
-SO₂-CH₂-CH₂-OCOR⁹, -SO₂-CH₂-CH₂-CH₂-OR⁹,
-SO₂-CH₂-CH₂-CH₂-OCOR⁹, -NR⁷R⁸, -CONR⁷R⁸, Pyridyl oder
Pyrimidyl substituiert ist;

10

R³ tert.-Butyl, Norbornanyl, Norbornenyl oder Noradamantyl;

R⁴ oder R⁵ Wasserstoff;

15 R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, -COR⁹;

R⁸ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, -COR⁹

oder

20

R⁷ und R⁸ bilden gemeinsam mit dem Stickstoff einen Piperidinyl-,
Morpholinyl-, Pyrrol-yl-, Pyrrolidinyl- oder Piperazinyl-Ring, der
gegebenenfalls durch Methyl oder Benzyl substituiert sein kann;

R⁹ Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Propyl;

25

bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer
Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie
gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen
Säureadditionssalze.

30

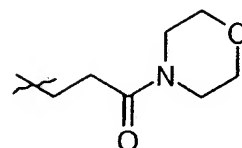
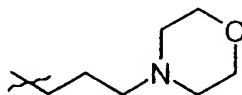
- 7) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, worin

R¹ Propyl;

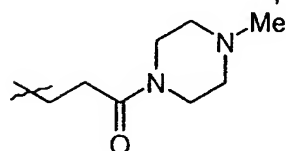
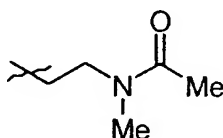
5

R² ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe

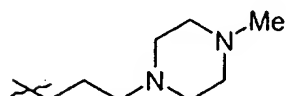
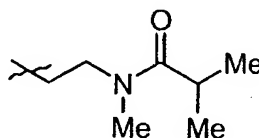
-(CH₂)₂-SO₂-(CH₂)₂OAc,



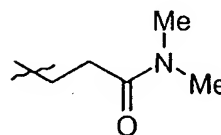
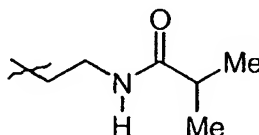
-(CH₂)₂-SO₂-(CH₂)₂OH,



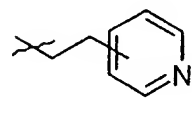
-(CH₂)₂-CONH₂,



-(CH₂)₂-NHAc,



oder



R³ tert.-Butyl, Norbornanyl, Norbornenyl oder Noradamantyl;

10 R⁴ oder R⁵ Wasserstoff,

bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

15

61

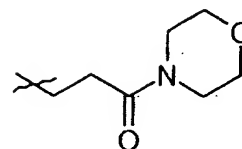
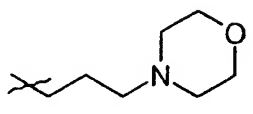
- 8) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, worin

R¹ Propyl;

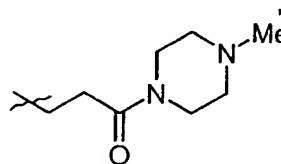
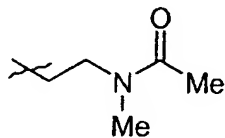
5

R² ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe

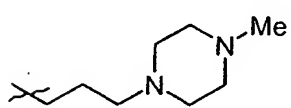
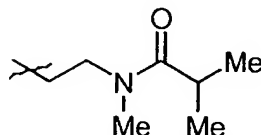
-(CH₂)₂-SO₂-(CH₂)₂OAc,



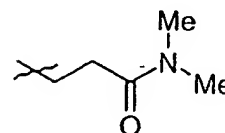
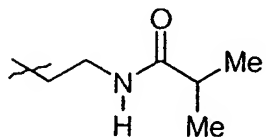
-(CH₂)₂-SO₂-(CH₂)₂OH,



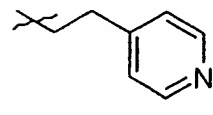
-(CH₂)₂-CONH₂,



-(CH₂)₂-NHAc,



oder



R³ tert.-Butyl, Norbornanyl oder Noradamantyl;

10 R⁴ oder R⁵ Wasserstoff,

15

bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

62

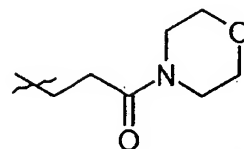
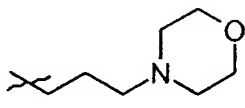
- 9) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, worin

R¹ Propyl;

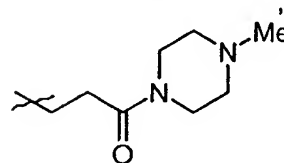
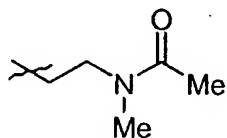
5

R² ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe

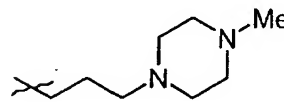
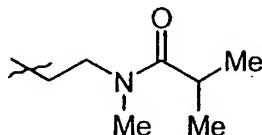
-(CH₂)₂-SO₂-(CH₂)₂OAc,



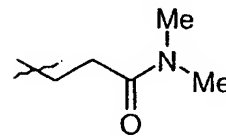
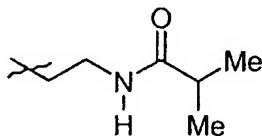
-(CH₂)₂-SO₂-(CH₂)₂OH,



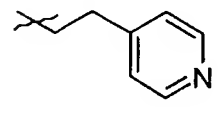
-(CH₂)₂-CONH₂,



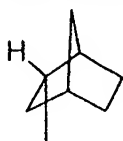
-(CH₂)₂-NHAc,



oder



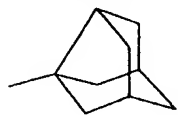
R³ tert.-Butyl, ein Rest der Formel



(≡ 1(R)-2-endo-Norbornan-2-yl) oder

10

ein Rest der Formel



(≡ 1-Noradamantyl);

R⁴ oder R⁵ Wasserstoff,

15

bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

5

10) Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 als Arzneimittel.

10

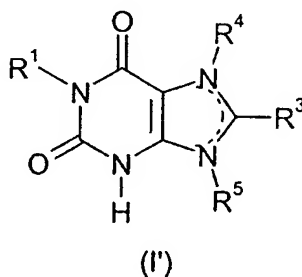
11) Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 als Arzneimittel mit adenosinantagonistischer Wirkung.

15

12) Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 oder deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

20

13) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (I')



worin

25

die gestrichelte Linie zwischen den Stickstoffatomen der allgemeinen Formel (I) die Existenz einer Doppelbindung in einer von zwei möglichen Positionen beschreibt, sodaß die Reste R⁴ und R⁵ nicht gleichzeitig vorhanden sein können und

worin

30

die Reste R¹ und R³ wie in einem der Ansprüche 1 bis 9 definiert sind und

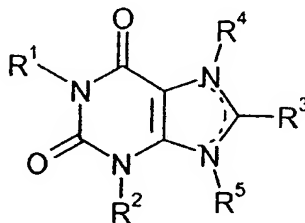
worin

R⁴ oder R⁵ Benzyl oder Mono-, Di- oder Trimethoxybenzyl bedeuten,

64

durch Umsetzung mit einem Elektrophil unter basischen, neutralen oder unter katalytischen Bedingungen entweder

a) direkt in eine Verbindung der allgemeinen Formel (I)

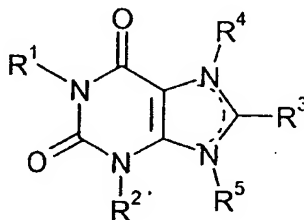


(I)

worin die Reste R¹, R² und R³ wie in einem der Ansprüche 1 bis 9 definiert sind und worin R⁴ oder R⁵ Benzyl oder Mono-, Di- oder Trimethoxybenzyl bedeuten, überführt und anschließend die Benzyl- bzw. die Mono-, Di- oder Trimethoxybenzyl-Gruppe unter hydrogenolytischen Bedingungen entfernt;

oder

b) zunächst in eine Verbindung der allgemeinen Formel (I'')



(I'')

worin die Reste R¹ und R³ wie in einem der Ansprüche 1 bis 9 definiert sind, worin R⁴ oder R⁵ Benzyl oder Mono-, Di- oder Trimethoxybenzyl bedeuten und

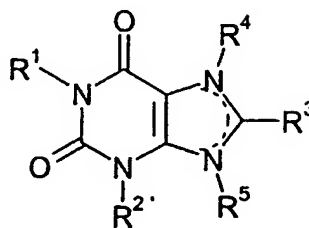
worin

R² für einen C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₆-Alkenyl- oder C₃-C₆-Alkynyl-Rest steht, der durch CN, Halogen, C₁-C₆-Alkyloxy, -O-SO₂-CH₃, -O-SO₂-CF₃ oder -O-SO₂-(p-C₆H₄)-CH₃ substituiert ist,

überführt, und diese anschließend durch Analogieverfahren in die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 umwandelt.

65

14) Verbindungen der allgemeinen Formel (I'')



(I'')

5 wobei die gestrichelte Linie zwischen den Stickstoffatomen der allgemeinen Formel (I'') die Existenz einer Doppelbindung in einer von zwei möglichen Positionen beschreibt, sodaß die Reste R⁴ und R⁵ nicht gleichzeitig vorhanden sein können,

10 worin die Reste R¹ und R³ wie in einem der Ansprüche 1 bis 9 definiert sind und worin

R^{2'} Wasserstoff oder ein C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₆-Alkenyl- oder C₃-C₆-Alkynyl-Rest, der durch CN, Halogen, C₁-C₆-Alkyloxy, -O-SO₂-CH₃, -O-SO₂-CF₃ oder -O-SO₂-(p-C₆H₄)-CH₃ substituiert ist;

15 R⁴ oder R⁵ Wasserstoff, Benzyl oder ein-, zwei- oder dreifach durch Methoxy substituiertes Benzyl, bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze zur Herstellung von Wirkstoffen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9.

25 15) Verbindungen der allgemeinen Formel (I') gemäß Anspruch 14, worin

R^{2'} Wasserstoff oder ein C₁-C₆-Alkyl-Rest, der durch CN, Chlor, Brom, Iod, C₁-C₆-Alkyloxy, -O-SO₂-CH₃, -O-SO₂-CF₃ oder -O-SO₂-(p-C₆H₄)-CH₃ substituiert ist;

30 R⁴ oder R⁵ Wasserstoff, Benzyl oder ein-, zwei- oder dreifach durch Methoxy substituiertes Benzyl, bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze zur Herstellung von Wirkstoffen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 99/02458

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 : C07D473/06 A61K31/52

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 : C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 290 782 A (SUZUKI FUMIO ET AL) 1 March 1994 (01.03.94) *page cp.25,26,30,35 (eg.20,25,32) Column 13/14, ref. eg. Column 38* the whole document	1-15
X	WO 94 16702 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK ;TOMARU ATSUSHI (JP); KISHIBAYASHI NOBUYUKI () 4 August 1994 (04.08.94) * see page 7, e.g. O,P,T; page 8, e.g. AB,A A and page 9, e.g. AG. AH* the whole document	1-15
X	EP 0 415 456 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 6 March 1991 (06.03.91) *see column 28-32, figures 20-29, in particular Figures 20 and 25* the whole document	1-15
-/--		



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 August 1999 (12.08.99)

Date of mailing of the international search report

03 September 1999 (03.09.99)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Stellmach, J

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/02458

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94 03456 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE); KUEFNER MU) 17 February 1994 (1994-02-17) the whole document ----	1-15
X	JACOBSON K A ET AL: "ADENOSINE RECEPTORS: PHARMACOLOGY, STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS, AND THERAPEUTIC POTENTIAL" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 35, no. 3, 7 February 1992 (1992-02-07), pages 407-422, XP002038897 ISSN: 0022-2623 the whole document ----	1-15
X	EP 0 374 808 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)) 27 June 1990 (1990-06-27) the whole document ----	1-15
Y	EP 0 560 354 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 15 September 1993 (1993-09-15) the whole document ----	1-15
Y	WO 92 00297 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT ;WALTHER RUTH & HF (DE); BOEHRINGER INGEL) 9 January 1992 (1992-01-09) the whole document ----	1-15
Y	WO 94 00452 A (MALESCI SAS ;TOJA EMILIO (IT); BONACCHI GRAZIANO (IT)) 6 January 1994 (1994-01-06) the whole document -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/02458

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5290782 A	01-03-1994	US 5525607 A CA 2061544 A EP 0501379 A JP 5059056 A AT 139778 T CA 2024381 A,C CY 2069 A DE 69027562 D DE 69027562 T DK 415456 T EP 0415456 A ES 2091212 T GR 3020715 T HK 1000600 A JP 1971274 C JP 3173889 A JP 6102662 B	11-06-1996 26-08-1992 02-09-1992 09-03-1993 15-07-1996 02-03-1991 11-09-1998 01-08-1996 20-02-1997 29-07-1996 06-03-1991 01-11-1996 30-11-1996 09-04-1998 27-09-1995 29-07-1991 14-12-1994
WO 9416702 A	04-08-1994	NONE	
EP 0415456 A	06-03-1991	AT 139778 T CA 2024381 A,C CY 2069 A DE 69027562 D DE 69027562 T DK 415456 T ES 2091212 T GR 3020715 T HK 1000600 A JP 1971274 C JP 3173889 A JP 6102662 B US 5525607 A US 5290782 A	15-07-1996 02-03-1991 11-09-1998 01-08-1996 20-02-1997 29-07-1996 01-11-1996 30-11-1996 09-04-1998 27-09-1995 29-07-1991 14-12-1994 11-06-1996 01-03-1994
WO 9403456 A	17-02-1994	AU 681348 B AU 4707193 A BG 99489 A CA 2140883 A CN 1086818 A,B CZ 9500348 A DE 4325254 A EP 0654033 A FI 950542 A HU 65734 A IL 106624 A JP 8500344 T MX 9304819 A NO 950497 A NZ 254804 A PL 307397 A SG 55038 A SK 18595 A US 5719279 A ZA 9305762 A	28-08-1997 03-03-1994 31-01-1996 17-02-1994 18-05-1994 18-10-1995 17-02-1994 24-05-1995 08-02-1995 28-07-1994 26-01-1999 16-01-1996 28-02-1994 07-04-1995 29-01-1997 15-05-1995 21-12-1998 11-07-1995 17-02-1998 16-06-1994
EP 0374808 A	27-06-1990	DE 3843117 A AT 136897 T	28-06-1990 15-05-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

national Application No

PCT/EP 99/02458

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0374808 A		AU 637990 B	17-06-1993
		AU 4707289 A	28-06-1990
		BG 61669 B	27-02-1998
		CA 2006387 A	22-06-1990
		DD 290421 A	29-05-1991
		DE 8817122 U	04-02-1993
		DE 58909657 D	23-05-1996
		DK 652689 A	23-06-1990
		ES 2086313 T	01-07-1996
		FI 96513 B	29-03-1996
		GR 3019733 T	31-07-1996
		HR 940724 A	30-06-1997
		IE 74205 B	16-07-1997
		IL 92829 A	31-12-1995
		JP 2565576 B	18-12-1996
		MX 9203618 A	01-09-1992
		NO 173502 C	22-12-1993
		NZ 231901 A	23-12-1993
		PL 162877 B	31-01-1994
		PT 92658 A,B	29-06-1990
		SG 46380 A	20-02-1998
		SI 8912423 A,B	30-04-1998
		SK 719789 A	02-12-1998
		RU 2057752 C	10-04-1996
		US 5532368 A	02-07-1996
		US 5696124 A	09-12-1997
		US 5688802 A	18-11-1997
		US 5175291 A	29-12-1992
		YU 242389 A	31-10-1991
EP 0560354 A	15-09-1993	CA 2091553 A	13-09-1993
		JP 6016668 A	25-01-1994
		US 5342841 A	30-08-1994
WO 9200297 A	09-01-1992	DE 4019892 A	02-01-1992
		CA 2064742 A	23-12-1991
		EP 0487673 A	03-06-1992
		JP 5501265 T	11-03-1993
		US 5641784 A	24-06-1997
WO 9400452 A	06-01-1994	IT 1258944 B	08-03-1996
		AU 4323493 A	24-01-1994
		CN 1082546 A	23-02-1994

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

1 nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02458

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D473/06 A61K31/52

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 290 782 A (SUZUKI FUMIO ET AL) 1. März 1994 (1994-03-01) * siehe cp.25,26,30,35 (ex.20,25,32) Sp.13/14, ref.ex. Sp. 38 * das ganze Dokument ---	1-15
X	WO 94 16702 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK ;TOMARU ATSUSHI (JP); KISHIBAYASHI NOBUYUKI () 4. August 1994 (1994-08-04) * siehe S.7, ex. 0, P, T ; S.8, ex. AB,AA und S. 9, ex. AG,AH * das ganze Dokument ---	1-15
X	EP 0 415 456 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 6. März 1991 (1991-03-06) * siehe S. 28-32, B. 20-29, insbesondere B. 20 u. 25 * das ganze Dokument ---	1-15
-/-		

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. August 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

03/09/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stellmach, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02458

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 94 03456 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE); KUEFNER MU) 17. Februar 1994 (1994-02-17) das ganze Dokument	1-15
X	JACOBSON K A ET AL: "ADENOSINE RECEPTORS: PHARMACOLOGY, STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS, AND THERAPEUTIC POTENTIAL" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 35, Nr. 3, 7. Februar 1992 (1992-02-07), Seiten 407-422, XP002038897 ISSN: 0022-2623 das ganze Dokument	1-15
X	EP 0 374 808 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)) 27. Juni 1990 (1990-06-27) das ganze Dokument	1-15
Y	EP 0 560 354 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 15. September 1993 (1993-09-15) das ganze Dokument	1-15
Y	WO 92 00297 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT ;WALTHER RUTH & HF (DE); BOEHRINGER INGEL) 9. Januar 1992 (1992-01-09) das ganze Dokument	1-15
Y	WO 94 00452 A (MALESCI SAS ;TOJA EMILIO (IT); BONACCHI GRAZIANO (IT)) 6. Januar 1994 (1994-01-06) das ganze Dokument	1-15

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02458

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5290782 A	01-03-1994	US 5525607 A CA 2061544 A EP 0501379 A JP 5059056 A AT 139778 T CA 2024381 A,C CY 2069 A DE 69027562 D DE 69027562 T DK 415456 T EP 0415456 A ES 2091212 T GR 3020715 T HK 1000600 A JP 1971274 C JP 3173889 A JP 6102662 B	11-06-1996 26-08-1992 02-09-1992 09-03-1993 15-07-1996 02-03-1991 11-09-1998 01-08-1996 20-02-1997 29-07-1996 06-03-1991 01-11-1996 30-11-1996 09-04-1998 27-09-1995 29-07-1991 14-12-1994
WO 9416702 A	04-08-1994	KEINE	
EP 0415456 A	06-03-1991	AT 139778 T CA 2024381 A,C CY 2069 A DE 69027562 D DE 69027562 T DK 415456 T ES 2091212 T GR 3020715 T HK 1000600 A JP 1971274 C JP 3173889 A JP 6102662 B US 5525607 A US 5290782 A	15-07-1996 02-03-1991 11-09-1998 01-08-1996 20-02-1997 29-07-1996 01-11-1996 30-11-1996 09-04-1998 27-09-1995 29-07-1991 14-12-1994 11-06-1996 01-03-1994
WO 9403456 A	17-02-1994	AU 681348 B AU 4707193 A BG 99489 A CA 2140883 A CN 1086818 A,B CZ 9500348 A DE 4325254 A EP 0654033 A FI 950542 A HU 65734 A IL 106624 A JP 8500344 T MX 9304819 A NO 950497 A NZ 254804 A PL 307397 A SG 55038 A SK 18595 A US 5719279 A ZA 9305762 A	28-08-1997 03-03-1994 31-01-1996 17-02-1994 18-05-1994 18-10-1995 17-02-1994 24-05-1995 08-02-1995 28-07-1994 26-01-1999 16-01-1996 28-02-1994 07-04-1995 29-01-1997 15-05-1995 21-12-1998 11-07-1995 17-02-1998 16-06-1994
EP 0374808 A	27-06-1990	DE 3843117 A AT 136897 T	28-06-1990 15-05-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02458

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0374808 A		AU 637990 B	17-06-1993
		AU 4707289 A	28-06-1990
		BG 61669 B	27-02-1998
		CA 2006387 A	22-06-1990
		DD 290421 A	29-05-1991
		DE 8817122 U	04-02-1993
		DE 58909657 D	23-05-1996
		DK 652689 A	23-06-1990
		ES 2086313 T	01-07-1996
		FI 96513 B	29-03-1996
		GR 3019733 T	31-07-1996
		HR 940724 A	30-06-1997
		IE 74205 B	16-07-1997
		IL 92829 A	31-12-1995
		JP 2565576 B	18-12-1996
		MX 9203618 A	01-09-1992
		NO 173502 C	22-12-1993
		NZ 231901 A	23-12-1993
		PL 162877 B	31-01-1994
		PT 92658 A,B	29-06-1990
		SG 46380 A	20-02-1998
		SI 8912423 A,B	30-04-1998
		SK 719789 A	02-12-1998
		RU 2057752 C	10-04-1996
		US 5532368 A	02-07-1996
		US 5696124 A	09-12-1997
		US 5688802 A	18-11-1997
		US 5175291 A	29-12-1992
		YU 242389 A	31-10-1991
EP 0560354 A	15-09-1993	CA 2091553 A	13-09-1993
		JP 6016668 A	25-01-1994
		US 5342841 A	30-08-1994
WO 9200297 A	09-01-1992	DE 4019892 A	02-01-1992
		CA 2064742 A	23-12-1991
		EP 0487673 A	03-06-1992
		JP 5501265 T	11-03-1993
		US 5641784 A	24-06-1997
WO 9400452 A	06-01-1994	IT 1258944 B	08-03-1996
		AU 4323493 A	24-01-1994
		CN 1082546 A	23-02-1994

THIS PAGE BLANK (USPTO)